



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NOS IMPLANTES DENTÁRIOS

Trabalho submetido por

Diego de Oliveira Gomes

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NOS IMPLANTES DENTÁRIOS

Trabalho submetido por

Diego de Oliveira Gomes

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro

setembro de 2020

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus filhos Pedro e Maria, para que sigam o exemplo do pai, percebam que não há obstáculos quando se tem um objetivo claro e que sempre é tempo de aprender. Para que vejam o valor de cada conquista e para que possamos compensar o período em que estivemos literalmente a um oceano de distância.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Manuel Lopes Monteiro, pela sua disponibilidade, pelo apoio, pela prontidão e pela paciência na elaboração e correção deste trabalho final. Muito obrigado por toda a orientação.

Ao júri, gostaria de deixar o meu agradecimento pela sua disponibilidade. Queira aceitar a expressão do meu mais profundo respeito.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, nas pessoas do seu Magnífico Reitor, o Professor Doutor Gil Alves Pessanha Alcoforado, e do seu Ilustríssimo Presidente da Direção, o Professor Doutor José João Mendes, que mantiveram as atividades académicas no decorrer de uma crise sem precedentes, como demonstração de admirável capacidade de liderança e gestão.

A todos os docentes que, com a sua abnegação, recriaram a forma de ensinar nestes tempos de dificuldade, que seguramente entraram para a história.

A todos os funcionários desta Instituição e da Residência Universitária pelo profissionalismo que garante o bom funcionamento de todas as atividades, sejam em secretaria, tesouraria, informática, segurança, limpeza ou qualquer outro setor.

A todos os colegas de diferentes nacionalidades e culturas, que serão testemunhas no mundo da qualidade do ensino praticado nesta Instituição e cujo convívio diário transformou-se numa experiência de vida edificante.

Agradeço à minha família, especialmente à minha esposa Luciana e aos meus filhos Pedro e Maria, a quem também peço perdão pela ausência física momentânea, mas são a razão de todo o esforço na constante busca por evolução e progresso.

Ao Comando da 7ª Região Militar, ao Comando Militar do Nordeste e à Direção do Hospital Militar de Área de Recife pela autorização para a realização deste curso, minha sincera gratidão.

E agradeço a Deus pelas graças alcançadas, sendo este trabalho uma delas.

Resumo

Um tratamento bem-sucedido em Implantologia requer a manutenção da saúde dos tecidos peri-implantares por longos períodos de tempo. Vários parâmetros influenciam a integração dos implantes. Contudo, mesmo quando todos os cuidados são tomados, podem ocorrer falhas precoces de implantes por influência de problemas como osteoporose, diabetes mellitus não controlada, insuficiência de vitamina D, dentre outras complicações. Médicos dentistas, cirurgiões maxilofaciais e implantologistas estão cada vez mais interessados nos efeitos da vitamina D no metabolismo ósseo e no sistema imunológico. A concentração correta dessa hormona está potencialmente correlacionada com o sucesso em cada fase da osseointegração dos implantes endósseos. A vitamina D é um tema antigo, porém este trabalho pretende trazer uma nova abordagem, com diferentes aspectos bioquímicos e fisiológicos de sua influência na osseointegração e na manutenção da saúde peri-implantar. Para isso, efetuou-se uma revisão da literatura e foi possível concluir que parece apropriado determinar os níveis sanguíneos de vitamina D antes da colocação dos implantes e, se necessário, aplicar uma possível suplementação. A identificação e a gestão de deficiências nutricionais podem ser um complemento útil para o sucesso do tratamento com implantes. A principal relevância deste trabalho é consciencializar o médico dentista de que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao insucesso de implantes dentários mesmo quando foram colocados em condições ideais locais e gerais. Mais estudos são necessários, incluindo investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas que possam explicar melhor os mecanismos de ação da vitamina D nos processos da osseointegração e no sucesso e sobrevida dos implantes.

Palavras-chave: vitamina D, suplementação, implante dentário, osseointegração.

Abstract

Successful treatment in Implantology requires maintaining the health of the implant for long periods of time. Several parameters influence the integration of the implants. However, even when all care is taken, early implant failures can occur, which can be influenced by problems such as osteoporosis, uncontrolled diabetes mellitus, vitamin D insufficiency, among other complications. Dentists, maxillofacial surgeons and implantologists are increasingly interested in the effects of vitamin D on bone metabolism and the immune system. The correct concentration of this hormone is potentially correlated with the success at each stage of osseointegration of endosseous implants. Vitamin D is an old topic, but this work intends to bring a new approach, with different biochemical and physiological aspects of its influence on dental implants. For this, a literature review was carried out and it was concluded that it seems appropriate to determine blood levels of vitamin D before implantation and, if necessary, to apply a possible supplementation. The identification and management of nutritional deficiencies can be a useful addition to the success of treatment with implants. The main relevance of this review is to make the dentist aware that vitamin D deficiency may be associated with failure of dental implants even under optimal local and general conditions. More research is needed, including longitudinal clinical investigations and systematic reviews, which can better elucidate the mechanisms of vitamin D action in the processes of osseointegration and in the success and the survival of implants.

Keywords: vitamin D, supplementation, dental implant, osseointegration.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumo | 1 |
| Abstract | 3 |
| Índice Geral..... | 5 |
| Índice de Figuras | 7 |
| Índice de Tabelas | 9 |
| Lista de Abreviaturas..... | 11 |
| I. Introdução | 13 |
| II. Desenvolvimento | 17 |
| 1. Fisiologia óssea..... | 17 |
| 2. Mecanismos da osseointegração | 20 |
| 3. A vitamina D | 23 |
| 4. Metabolismo da vitamina D..... | 24 |
| 5. O papel da vitamina D | 28 |
| 6. Níveis séricos da vitamina D | 28 |
| 6.1 Deficiência de vitamina D..... | 29 |
| 6.2. Excesso de vitamina D..... | 30 |
| 7. Suplementação de vitamina D | 31 |
| 8. Influência da vitamina D na osseointegração | 34 |
| III. Conclusões | 51 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| Bibliografia..... | 53 |
|--------------------------|-----------|

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Confluência dos fatores moduladores da remodelação óssea no sistema OPG-RANK-RANKL. GH – <i>growth hormone</i> (hormona do crescimento). NO – óxido nítrico. | 19 |
| Figura 2 – Regulação da osteoclastogénese pelo sistema RANKL-RANK: RANKL liga-se ao seu recetor RANK provocando a maturação dos osteoclastos para osteoclastos ativos..... | 19 |
| Figura 3 - Osteoimunologia: a interface entre osso e sistema imune. RANKL - ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa Beta, RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa Beta. | 21 |
| Figura 4 – Ação da osteoprotegerina – inibição da diferenciação dos osteoclastos. RANKL - ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa Beta, RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa Beta | 22 |
| Figura 5 - Ergocalciferol ou vitamina D2..... | 24 |
| Figura 6 - Colecalciferol ou vitamina D3 | 24 |
| Figura 7 - 1,25-hidroxi-ergocalciferol [1,25(OH)2D2] | 24 |
| Figura 8 - 1,25-hidroxicolecalciferol [1,25(OH)2D3] ou calcitriol..... | 24 |
| Figura 9 - A conversão de 7-desidrocolesterol em previtamina D3 pela luz UV e o equilíbrio entre a previtamina D3 e vitamina D3 | 26 |
| Figura 10 – Regulação do metabolismo fosfocálcico pela PTH e pela vitamina D. | 27 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Estudos em modelos animais sobre a insuficiência de vitamina D e sua influência nos implantes. | 37 |
| Tabela 2 – Estudos em modelos animais sobre a suplementação de vitamina D e sua influência nos implantes. | 38 |
| Tabela 3 – Estudos em modelos animais e culturas de células sobre o uso tópico da vitamina D ou aplicada na superfície dos implantes. | 41 |
| Tabela 4 – Estudos retrospectivos em humanos sobre a influência da vitamina D nos implantes..... | 43 |
| Tabela 5 – Relatos de casos clínicos sobre a influência da vitamina D nos implantes. . | 46 |
| Tabela 6 – Revisões de literatura sobre a influência da vitamina D nos implantes. | 47 |

Lista de Abreviaturas

1,25(OH)₂D – forma ativa da vitamina D

25(OH)D – forma inativa da vitamina D

Ca – cálcio

CaBP – proteína de ligação do cálcio

cFos - oncogene Fos

DBP – *vitamin D Binding Protein* (proteína de ligação da vitamina D)

GH – *growth hormone* (hormona do crescimento)

GSK3 β - glicogénio sintase quinase 3 β

IL-7- interleucina 7

LRP5/6 - proteína relacionada ao recetor de lipoproteína 5/6

Na - sódio

NFATc1 - fator nuclear de células T ativadas

NF κ B - fator nuclear κ B

NO – óxido nítrico

OPG - osteoprotegerina

PTH – hormona da paratiróide

RANK - fator nuclear ativado pelo recetor kappa- β

RANKL – ligante do fator nuclear ativado pelo recetor kappa- β

TgF – fator de transformação de crescimento

TGF- β - fator transformado de crescimento

Ti - titânio

TNF - fator de necrose tumoral

TRAF6 - fator 6 associado ao fator de necrose tumoral

UI – unidades internacionais

UV – ultravioleta

VDR – recetor de vitamina

I. Introdução

A substituição de dentes perdidos ou ausentes por dentaduras depende de estruturas remanescentes, inclusive do osso. A perda óssea pode afetar os sulcos que sustentam as próteses, resultando em dentaduras mal ajustadas. Nestes casos, os doentes necessitam de novas próteses com mais frequência do que aqueles que têm ossos fortes e saudáveis. Visitas regulares ao médico dentista para controlo de eventuais doenças periodontais e perda óssea, assim como um estilo de vida saudável (alimentação adequada, atividade física e alguns medicamentos) são necessários para o fortalecimento e a manutenção de boa saúde óssea. Recomenda-se uma dieta bem equilibrada com altas quantidades de vitamina D e cálcio com atividade física regular (Bandela, 2015).

Para a reabilitação funcional e estética de indivíduos parcial ou completamente desdentados, os implantes dentários são uma solução confiável. Isso foi demonstrado em ensaios clínicos de longo prazo, com taxas de sobrevida superiores a 95% (Mangano et al., 2016).

Um tratamento bem-sucedido em Implantologia requer a manutenção da saúde dos tecidos peri-implantares por longos períodos de tempo. Vários parâmetros influenciam a integração desses implantes endósseos e a manutenção do contacto osso/implante. A biologia do tecido mole na área transmucosa ao redor dos implantes também é importante para a longevidade do tratamento. Isso pode ser influenciado pelo estado geral de saúde, por características da superfície do implante, pelo protocolo cirúrgico, pela qualidade e pela quantidade do osso no local do implante (Boonsiriseth et al., 2014; Mangano et al., 2016).

Contudo, mesmo quando todos os cuidados são tomados, podem ocorrer falhas precoces de implantes. Diversos fatores estão envolvidos nas falhas de implantes dentários, como osteoporose, diabetes mellitus não controlada, insuficiência de vitamina D, pobre higiene oral, radioterapia de cabeça e pescoço, qualidade e quantidade ósseas insuficientes, tabagismo, alcoolismo, falta de estabilidade primária do implante, aquecimento nas fresagens durante a cirurgia e, posteriormente, o desenvolvimento de peri-implantite, dentre outras complicações. Quando estas falhas ocorrem, tem-se

aumento do tempo de tratamento, custos adicionais e desconforto para o doente (Bubola et al., 2018).

Os eventos relacionados ao reparo do tecido ósseo são cruciais para obter uma cicatrização óssea previsível e também para otimizar os processos de osseointegração. Diferentes substâncias locais (jateamento ou tratamento ácido da superfície dos implantes) e sistêmicas (hormona da paratiróide - PTH, bisfosfonatos, resveratrol, antioxidantes e outros suplementos de micronutrientes como vitamina D e cálcio, macronutrientes como magnésio e zinco) foram estudadas para melhorar a cicatrização óssea em diferentes circunstâncias clínicas, embora existam poucas evidências de agentes seguros e eficientes para mediar o metabolismo ósseo, principalmente no processo de osseointegração (Pimentel et al., 2016). A aposição óssea é estabelecida pela carga funcional, enquanto os mediadores bioquímicos do metabolismo do cálcio (como hormona da paratiróide, estrogênio, vitamina D e outros) têm um papel predominante no controle da reabsorção óssea (Comaneanu et al., 2014).

Como a osseointegração depende do metabolismo ósseo, baixos níveis de vitamina D no sangue podem afetar negativamente a formação de osso ao redor dos implantes dentários. Até o momento, apenas alguns estudos investigaram a possível conexão entre os níveis séricos de vitamina D e a falha precoce do implante dentário, ou seja, falha que ocorre dentro de 4 meses após a colocação, antes da conexão do pilar protético (Guido Mangano et al., 2018).

Médicos dentistas, cirurgiões maxilofaciais e implantologistas estão cada vez mais interessados nos efeitos da vitamina D no metabolismo ósseo e no sistema imunológico. A concentração correta dessa hormona está potencialmente correlacionada com o sucesso em cada fase da osseointegração dos implantes endósseos. Um nível adequado de colecalciferol é crucial a partir do dia da cirurgia. Ela influencia a modulação do sistema imunológico. Também tem um efeito positivo no metabolismo e na remodelação óssea contínua ao redor do implante após a restauração protética (Trybek et al., 2018).

A vitamina D é um tema antigo, porém este trabalho pretende trazer uma nova abordagem, com diferentes aspectos bioquímicos e fisiológicos de sua influência nos

implantes dentários. Para isso, efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados digitais ScienceDirect, PubMed, SciELO, ResearchGate e Google Académico para esta revisão narrativa da literatura.

II. Desenvolvimento

1. Fisiologia óssea

A medicina dentária moderna é cada vez mais baseada na reabilitação do sistema mastigatório com implantes. Os mais utilizados são os implantes intraósseos de titânio (Ti), cuja superfície biocompatível permite uma conexão persistente entre o tecido ósseo vivo e o implante. O procedimento de colocação de implante resulta na formação de uma ferida pós-operatória nos tecidos moles e duros. A relação e manutenção do contacto entre o implante e o tecido circundante é um processo contínuo e dinâmico. (Trybek et al., 2018).

O conhecimento da cicatrização de ossos e tecidos moles pode ser aplicado para aumentar o sucesso dos implantes dentários, pois o processo de osseointegração depende do suprimento vascular no local da cirurgia e da estabilidade primária dos implantes endósseos. Para obter uma boa regeneração óssea e dos tecidos moles, fatores como saúde sistémica do doente, biocompatibilidade e característica da superfície do implante, protocolo cirúrgico e qualidade e quantidade do osso no local do implante devem ser levados em consideração (Boonsiriseth et al., 2014).

Com base nisso, vale a pena lembrar que a remodelação óssea é o mecanismo fisiológico pelo qual o osso adulto é constantemente renovado, ou seja, o osso velho e danificado é substituído por um processo contínuo, essencial para a manutenção óssea. Durante o ciclo de remodelação, a reabsorção osteoclástica está fortemente acoplada à formação óssea osteoblástica. A remodelação ocorre dentro da unidade multicelular básica composta de osteoclastos, osteoblastos e um suprimento de sangue capilar (Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011; Kenkre & Bassett, 2018). Essas unidades constituem tecido ósseo morfológico e funcional. Elas contêm todos os elementos necessários para a remodelação e agem de forma integral e sequencial com a participação de osteoclastos (derivado de células hematopoiéticas da linha macrócitos-monócitos) e osteoblastos (de origem mesenquimal). O osteócito, por outro lado, é a

célula capaz de ativar osteoclastos ou osteoblastos em resposta a estímulos antagônicos em função de carga local. (Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011).

O ciclo de remodelação compreende cinco etapas coordenadas; ativação, reabsorção, reversão, formação e terminação. Essas etapas ocorrem simultaneamente, mas de forma assíncrona em vários locais diferentes dentro do esqueleto. As principais vias de sinalização que controlam a reabsorção e a formação óssea são o sistema fator nuclear ativado pelo recetor kappa- β (RANK) / ligante do fator nuclear ativado pelo recetor kappa- β (RANKL) / osteoprotegerina (OPG) e a sinalização Wnt canónica. Citocinas, fatores de crescimento e prostaglandinas agem como reguladores parácrinos do ciclo, enquanto os reguladores endócrinos incluem PTH, vitamina D, calcitonina, hormona do crescimento, glicocorticóides, hormonas sexuais e hormona da tiroide. A interrupção do ciclo de remodelação óssea e qualquer desequilíbrio resultante entre a reabsorção e a formação óssea leva à osteoporose (Kenkre & Bassett, 2018).

O principal papel fisiológico do sistema RANK/RANKL/OPG é a regulação da remodelação óssea, intervindo em uma ampla gama de doenças ósseas nas quais existe um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção (Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011). As Figuras 1 e 2 mostram a relação do sistema OPG-RANK-RANKL com metabolitos, hormonas e outros fatores moduladores da remodelação óssea.

Substâncias como bifosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos da resposta ao estrogénio e estrogénio são usadas para tratar osteoporose, pois inibem a reabsorção óssea. Devido ao acoplamento entre as atividades catabólica e anabólica, ou seja, reabsorção e formação óssea, além de inibir a reabsorção elas também reduzem secundariamente a formação. A reabsorção óssea deve-se à conhecida capacidade da PTH de estimular a produção de RANKL pelas células da linhagem dos osteoblastos. Os osteócitos secretam esclerostina, que se liga ao recetor de lipoproteína 5/6 (LRP5/6) e impede a ligação do ligante Wnt, inibindo assim a sinalização canónica de Wnt (Cheloha et al., 2015; Cheng et al., 2020).

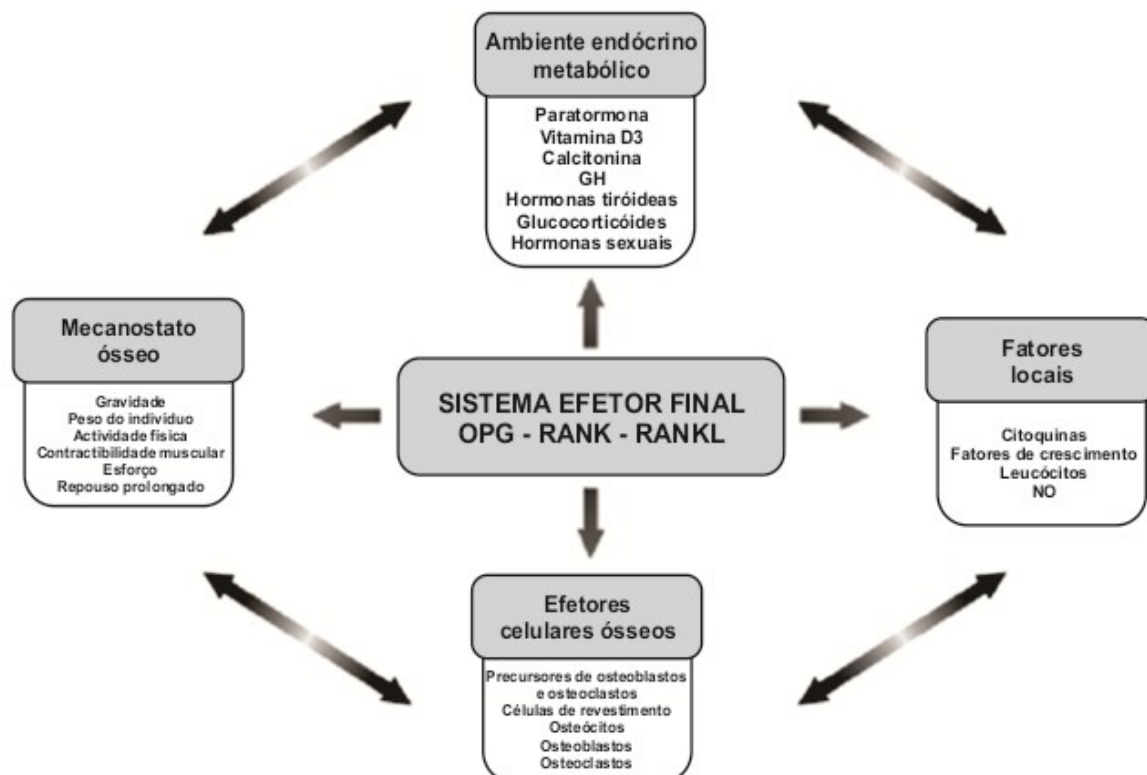


Figura 1 – Confluência dos fatores moduladores da remodelação óssea no sistema OPG-RANK-RANKL. GH – *growth hormone* (hormona do crescimento). NO – óxido nítrico. (Adaptado de Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011).

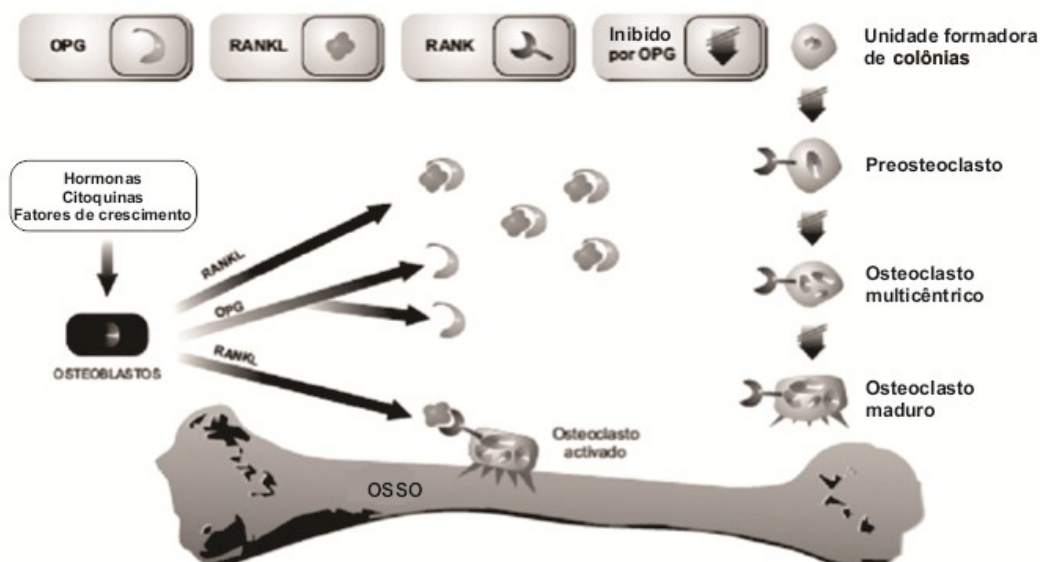


Figura 2 – Regulação da osteoclastogênese pelo sistema RANKL-RANK: RANKL liga-se ao seu recetor RANK provocando a maturação dos osteoclastos para osteoclastos ativos (adaptado de Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011).

Na formação óssea, os ligantes Wnt ligam-se à proteína relacionada ao LRP5/6 e ativam as vias da axina e do glicogénio sintase quinase 3 β (GSK3 β). Essas etapas aumentam a β catenina não fosforilada e permitem sua translocação para o núcleo, onde pode ativar a transcrição génica e promover a diferenciação e proliferação dos osteoblastos, a resultar em última análise na formação óssea. OPG também é aumentada em resposta à sinalização de Wnt. Novas terapias para a osteoporose com novos medicamentos podem oferecer abordagens com eficácia e segurança aprimoradas, não apenas com ganhos em massa óssea, mas também melhorias na qualidade dos ossos e taxas de fratura reduzidas com minimização de eventos adversos esqueléticos (Cheng et al., 2020).

2. Mecanismos da osseointegração

A osseointegração é definida como um contacto histológico estrutural e funcional direto entre osso e medula óssea com implantes à base de titânio sem tecido fibroso. O local da osteotomia deve cicatrizar com ossificação intra-membranosa sem formação de tecido cartilaginoso (Boonsiriseth et al., 2014). O sucesso do implante depende do curso da osseointegração, que é a conexão estrutural funcional e direta entre o osso vivo estruturado e a superfície do implante carregando cargas funcionais. (Trybek et al., 2018).

Durante a colocação do implante dentário, há interrupção no suprimento sanguíneo, que ativa a regeneração óssea local pela libertação de fatores de crescimento e outras moléculas de sinalização. Após a cirurgia para a colocação do implante, o processo de remodelação óssea começa na fase de repouso na superfície óssea com osteoclastos. Os osteoblastos derivados de células-tronco mesenquimais encontradas na medula óssea, no perióstio e nos tecidos moles depositam osteóide e minerais, formando um novo osso. Em seguida, são encapsulados na matriz osteóide e diferenciados em osteócitos. Os osteoblastos restantes continuam a sintetizar osso até que parem e mudem para a fase de repouso. Os osteoclastos cavam um túnel circular e são substituídos por osteoblastos, que enchem o túnel por osteóide para renovar os ossos. No nível celular e

molecular, RANK/RANKL/OPG e osteocalcina relacionam-se com o nível de expressão gênica. Valores mais altos de OPG observados nos tipos ósseos mais densos sugeriram uma associação positiva entre OPG sobre a expressão e aumento da massa óssea cortical e trabecular. Também foi encontrada associação entre os ossos menos densos e uma redução do RANKL (Boonsiriseth et al., 2014). Na Figura 3, observa-se a interface entre osso e sistema imune.

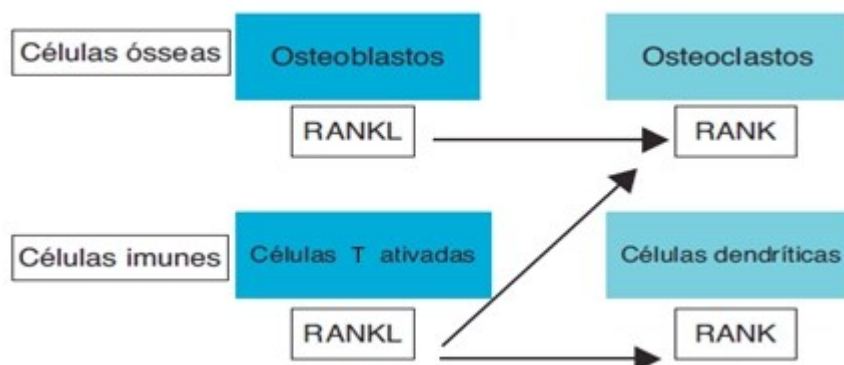


Figura 3 - Osteoimunologia: a interface entre osso e sistema imune. RANKL - ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa Beta, RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa Beta (Pereira et al., 2011).

A OPG, conhecida como fator inibidor da osteoclastogênese, é uma proteína solúvel produzida por osteoblastos que pode inibir a diferenciação de precursores dos osteoclastos em osteoclastos e regula a reabsorção dos osteoclastos (Figura 4). A OPG é um recetor que se liga ao RANKL competindo com o RANK. A frequência de OPG produzida regula a massa óssea, pelo que uma alta frequência de OPG diminui a disponibilidade do RANKL para a ligação com o RANK e, assim, pode favorecer o aumento da massa óssea, enquanto uma baixa frequência de OPG aumenta a disponibilidade do RANKL para a ligação com o RANK e, portanto, favorece a reabsorção e diminuição da massa óssea (Pereira et al., 2011).

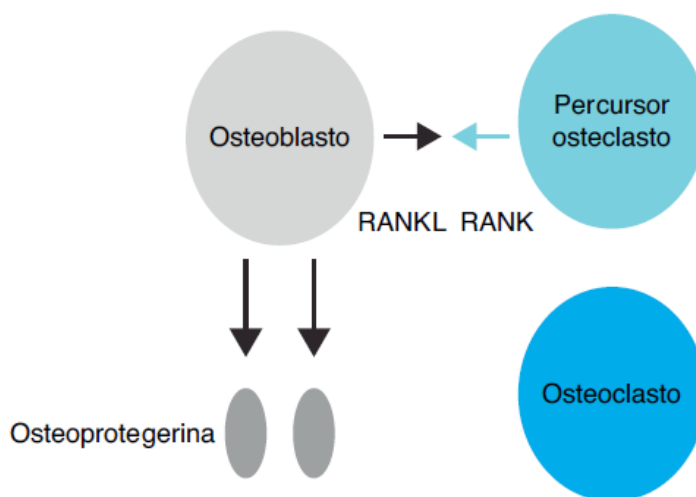


Figura 4 – Ação da osteoprotegerina – inibição da diferenciação dos osteoclastos. RANKL - ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa Beta, RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa Beta (Pereira et al., 2011).

Os implantes dentários de titânio não são totalmente inócuos para o organismo em que são colocados, tendo-se verificado que os iões de titânio apresentam efeitos biológicos, tanto na viabilidade de osteoblastos e osteoclastos como na diferenciação destas células. A suscetibilidade do hospedeiro para desenvolver reações exacerbadas pró-inflamatórias pode, em parte, ser um fator etiológico do insucesso dos implantes dentários. Nestes casos específicos e talvez na globalidade dos casos, se possível, os níveis de RANKL e OPG poderão eventualmente contribuir para a otimização dos resultados. A superfície porosa de óxido de Ti aparenta ser a superfície mais efetiva, verificando-se ainda que a adesão de osteoblastos é superior em implantes de titânio que foram previamente sujeitos à anodização (Pereira et al., 2011).

A interação entre RANK e seu ligante RANKL constitui uma via de sinalização fundamental na formação de osteoclastos. Essa interação pode ser inibida pelo recetor da osteoprotegrina. Várias citocinas, vitaminas e outros metabolitos podem alterar a interação RANKL-OPG. A PTH, os glicocorticóides e a vitamina D3 (colecalfierol) aumentam a produção de RANKL (Aktas et al., 2018) e a interleucina 7 (IL-7) induz a secreção de RANKL pelos linfócitos T. Os níveis de osteoprotegrina solúvel são aumentados por estrogénios, fator transformado de crescimento beta (TGF- β) e

lipopolissacarídeos bacterianos. A ativação das vias de sinalização de fator nuclear κ B (NF κ B) regula a secreção de fator de necrose tumoral (TNF). Por um mecanismo ainda desconhecido, RANKL induz a expressão do proto-oncogene Fos (cFos). Por meio da ativação de fator 6 associado ao fator de necrose tumoral (TRAF6) e NF κ B, RANKL induz a expressão de fator nuclear de células T ativadas (NFATc1), uma das chaves mestras da osteoclastogênese. Além disso, o RANKL leva a mudanças no fluxo de cálcio da célula e resulta na ativação do NFATc1 mediada pela calcineurina. Em suma, O equilíbrio molecular entre RANK-RANKL-OPG tem papel fundamental no processo de perda óssea em implantes ortopédicos (Drees et al., 2007).

3. A vitamina D

Vitamina D, também conhecida como a “vitamina do sol”, é na verdade uma hormona produzida a partir de esteróis no corpo pela ação fotolítica da luz ultravioleta na pele, mais precisamente na camada malphigiana da epiderme (Barral et al., 2007; DeLuca, 2014). Indivíduos que recebem exposições moderadas de luz solar podem produzir sua própria vitamina D. No entanto, a maioria das pessoas (habitantes das latitudes do norte, aquelas que passam a maior parte de seus dias em ambientes fechados e/ou com pele mais escura) deve obter o nutriente de suas dietas e, assim, a vitamina D é uma vitamina no sentido tradicional (Combs & McClung, 2017).

Juntamente com as vitaminas A, E e K, a vitamina D pertence a um grupo de quatro vitaminas lipossolúveis. Devido às suas propriedades e efeito em mais de 200 genes, é considerada uma hormona esteróide com ação autócrina e parácrina (Gaber et al., 2015; Trybek et al., 2018). Além da regulação da homeostase de cálcio, fósforo e magnésio e da manutenção de ossos e dentes saudáveis, também afeta a proliferação e diferenciação das células, o sistema imunológico, o sistema nervoso, a secreção de insulina e a regulação da pressão arterial (Combs & McClung, 2017; Trybek et al., 2018).

A vitamina D pode ser encontrada sob as formas ergocalciferol ou vitamina D₂, de origem fotolítica pela radiação solar ultravioleta (UV) sobre o esteróide ergosterol, e

colecalfiferol ou vitamina D3 sintetizada a partir do colesterol. As formas D2 e D3 são formadas inativas e, portanto, há a necessidade de ativá-las no fígado e no rim por reação de hidroxilação, ou seja, pela adição de grupos hidroxila (Barral et al., 2007).

Nas Figuras 5, 6, 7 e 8, temos as estruturas químicas do grupo de vitaminas D.

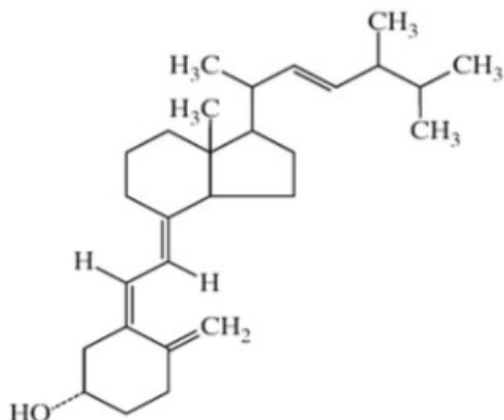


Figura 5 - Ergocalciferol ou vitamina D2 (Barral et al., 2007).

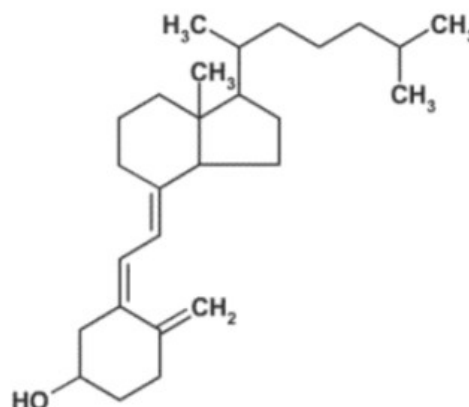


Figura 6 - Colecalciferol ou vitamina D3 (Barral et al., 2007).

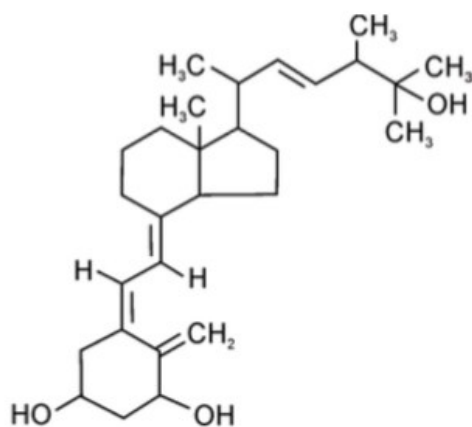


Figura 7 - 1,25-hidroxi-ergocalciferol [1,25(OH)2D2] (Barral et al., 2007).

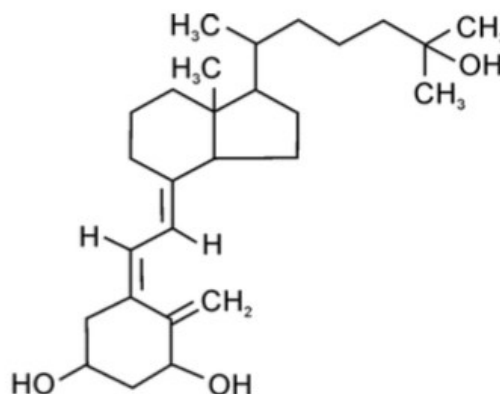


Figura 8 - 1,25-hidroxicolecalciferol [1,25(OH)2D3] ou calcitriol (Barral et al., 2007).

4. Metabolismo da vitamina D

A vitamina D pode ser obtida de diferentes fontes: endógena e/ou exógenas, sendo estas últimas de fontes alimentares naturais ou através de suplementação (Alkhiary, 2012). O colecalciferol (vitamina D3) produzido pela abertura do anel B do 7-desidrocolesterol, uma reação impulsionada pela radiação ultravioleta (UV) da luz solar nas camadas basais da epiderme em humanos. O pigmento da pele pode diminuir a quantidade de colecalciferol sintetizado em resposta à radiação UV. O envelhecimento também pode diminuir a síntese de vitamina D na pele e uma exposição mais prolongada à radiação UV é necessária aos idosos. O ergocalciferol (vitamina D2) é produzido pela abertura do anel B do ergosterol, que é encontrado em plantas e fungos. As plantas não contêm quantidades importantes de ergocalciferol, mas ele pode ser sintetizado a granel para uso como suplemento nutricional (Streeten & Levine, 2013).

Para que a vitamina D afete o metabolismo mineral, bem como vários outros sistemas, ela deve antes ser metabolizada em sua forma ativa. A vitamina D, que é retirada da dieta ou sintetizada na pele a partir do 7-desidrocolesterol em uma reação catalisada por irradiação ultravioleta, mostrada na Figura 9, é levada no sangue pela proteína de ligação da vitamina D (DBP) até o fígado. Lá, a vitamina D é hidroxilada na posição do carbono 25, resultando na formação da 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], a principal forma circulante de vitamina D. O citocromo P450 2R1 (CYP2R1) é provavelmente a principal chave responsável pela conversão da vitamina D em 25(OH)D3 com base em parte na evidência genética de que indivíduos com mutação no CYP2R1 têm disfunção da vitamina D. A 25-hidroxivitamina D segue para o rim via DBP sérica. No túbulo renal proximal, a 25(OH)D3 é hidroxilada pela 25(OH)D3 1 α hidroxilase resultando na formação de 1,25(OH)2D3, que é responsável pelas ações biológicas da vitamina D. Em humanos, mutações que resultam em CYP27B1 não funcional ou excluído causam raquitismo dependente de vitamina D tipo 1 (caracterizado por hipocalcemia, hiperparatireoidismo e mineralização óssea diminuída), o que indica a importância do CYP27B1 para a manutenção da homeostase do cálcio. 25-hidroxivitamina D3 24-hidroxilase (CYP24A1) é a enzima responsável pelo catabolismo da 1,25(OH)2D. Mutações inativadoras no CYP24A1 têm um papel causal em certos indivíduos com hipercalcemia infantil idiopática, o que evidencia o papel do CYP24A1 no catabolismo de 1,25(OH)2D3. A PTH elevada resultante da hipocalcemia induz a síntese de 1,25(OH)2D3 no rim e inibe o CYP24A1. 1,25(OH)2D3, por sua vez, suprime a produção

de PTH na glândula paratiróide e regula negativamente o CYP27B1, regulando assim sua própria produção. (Veldurthy et al., 2016; Christakos & Pike, 2020).

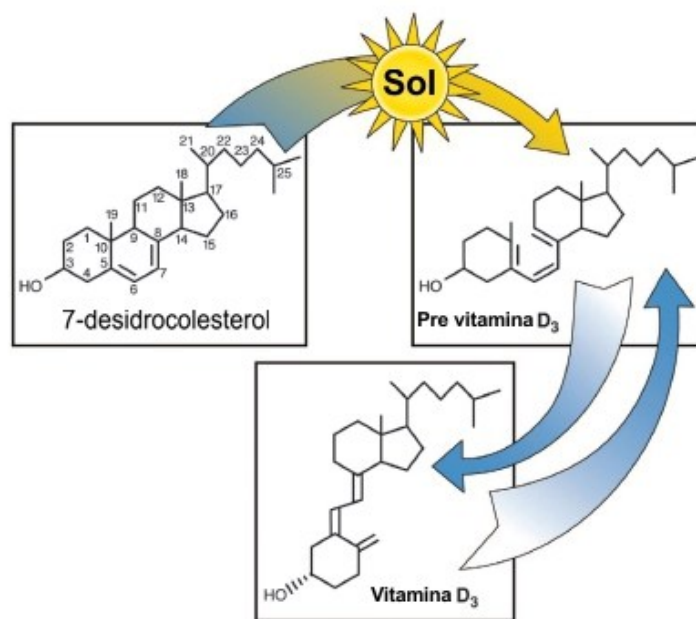


Figura 9 - A conversão de 7-desidrocolesterol em previtamina D₃ pela luz UV e o equilíbrio entre a previtamina D₃ e vitamina D₃ (adaptada de DeLuca, 2014).

A hidroxilação hepática é pouco regulada, sendo que o nível sanguíneo de 25-hidroxivitamina D é proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida pela pele (De Oliveira et al., 2014).

A principal função de 1,25(OH)₂D₃ na manutenção da homeostase do cálcio é aumentar a absorção de cálcio dos intestinos delgado e grosso, onde o recetor de vitamina D (VDR) é expresso em todos os segmentos. Se o cálcio sérico normal não puder ser mantido pela absorção intestinal de cálcio, então 1,25(OH)₂D₃ atua junto com a PTH para aumentar a reabsorção de cálcio do túbulo distal renal e remover o cálcio do osso. No túbulo distal do rim, semelhante ao intestino, 1,25(OH)₂D₃ regula o processo de transporte transcelular induzindo um canal de cálcio epitelial TRPV5, o que facilita a entrada apical de cálcio e induz os calbindins. A extrusão de cálcio no túbulo distal é feita via PMCA1b e pelo trocador Na⁺/Ca²⁺. No osso, tanto a PTH quanto a 1,25(OH)₂D₃

estimulam a osteoclastogênese. A reabsorção óssea osteoclástica resulta na liberação de cálcio do osso para manter a homeostase do cálcio. (Veldurthy et al., 2016).

A influência da vitamina D no tecido ósseo depende da regulação de cálcio e fosfato no organismo, conforme demonstrado na Figura 10. A manutenção de um nível adequado de íons cálcio e fosfato no tecido ósseo e no fluido extracelular é necessária para a mineralização adequada dos ossos e dentes. A função da vitamina D é principalmente intensificar a absorção ativa desses íons no intestino, que ocorre de duas maneiras. Envolve diretamente a modificação da estrutura da membrana fosfolipídica nas células dos enterócitos sem a participação do recetor. Essa modificação local aumenta sua permeabilidade aos íons cálcio. O mecanismo indireto da ação da vitamina D depende dos genes ativadores responsáveis pela síntese da proteína de ligação ao cálcio - CaBP. Essa ativação resulta na síntese dessas proteínas de novo e permite uma absorção mais eficiente dos íons cálcio do intestino (Trybek et al., 2018).

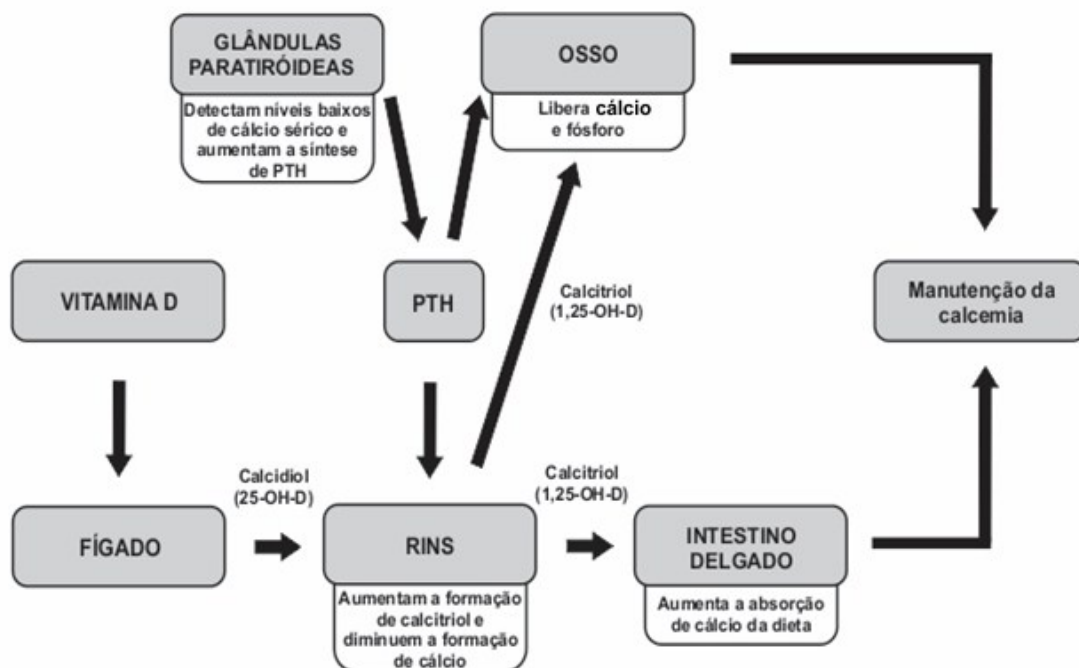


Figura 10 – Regulação do metabolismo fosfocálcico pela PTH e pela vitamina D (adaptado de Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, 2011).

O efeito biológico do 1,25-(OH)₂D₃ é desencadeado a partir da conexão entre essa hormona e os recetores celulares específicos (VDR), predominantemente nucleares, com afinidade mil vezes maior por esse metabolito, se comparado ao princípio biológico 25-(OH)D₃ (Barral et al., 2007).

5. O papel da vitamina D

A vitamina D é o principal fator necessário para o desenvolvimento e manutenção dos ossos, bem como para a manutenção da homeostase mineral. Além disso, as evidências indicaram o envolvimento da vitamina D em uma série de diversos processos celulares, incluindo efeitos na diferenciação e proliferação celular, progressão do cancro e sistema imunológico (Christakos & Pike, 2020). Também pode desempenhar um papel benéfico para a saúde bucal pela sua capacidade de funcionar como um agente anti-inflamatório e por estimular a produção de peptídeos antimicrobianos, além do seu efeito direto no metabolismo ósseo. A vitamina D está envolvida na regulação das respostas imunes, melhorando a quimiotaxia de macrófagos e a capacidade fagocítica e inibe a expressão de citocinas inflamatórias monocíticas (Alkhiary, 2012).

Recentemente, com o cenário de pandemia da COVID-19, o papel da vitamina D no sistema imunológico tem sido muito discutido. Alguns estudos sugerem que um aumento no nível sérico de 25(OH)D pode melhorar os resultados clínicos ou mitigar os piores resultados (graves a críticos), enquanto uma diminuição no nível sérico de 25(OH)D no corpo pode piorar os resultados clínicos de doentes com COVID-2019. Em conclusão, a suplementação de vitamina D pode melhorar os resultados clínicos de indivíduos infetados com COVID-19 (Alipio, 2020; Grant et al., 2020; McCartney & Byrne, 2020).

6. Níveis séricos da vitamina D

A ingestão adequada de vitamina D e sua concentração sérica são importantes para a integridade do osso e metabolismo dos fosfatos e de cálcio, bem como para a função ideal de muitos órgãos e tecidos. O estilo de vida, os hábitos nutricionais e a atividade física parecem estar associados a défices moderados ou graves de vitamina D, resultando em problemas de saúde. Foram estabelecidas as faixas de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D, indicando deficiência de vitamina D [<20 ng/mL (<50 nmol/L)], insuficiente [$20-30$ ng/mL ($50-75$ nmol/L)], concentração adequada da vitamina D para obter efeitos esperados [$31-100$ ng/mL ($76-250$ nmol/L)] e excesso [>100 ng/mL (>250 nmol/L)] (Płudowski et al., 2013; Combs & McClung, 2017).

6.1 Deficiência de vitamina D

Existem alguns grupos de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D, nomeadamente mulheres grávidas, crianças, obesos, pessoas de idade hospitalizadas ou que residam em lares; indivíduos com pele tipo I, dentre os seis tipos de pele categorizados pela FDA – *Food and Drug Administration*, ou seja, pele que queima com facilidade, nunca bronzeia e é extremamente sensível; transplantados e outros doentes que estejam sujeitos a terapias imunossupressoras, devendo ser, por isso, monitorizados (Reichrath, 2009; Zhang & Naughton, 2010; Hossein-nezhad & Holick, 2013).

A ocorrência de recetores dessa hormona nos tecidos humanos constitui-se numa relevante constatação que justifica as outras ações a ela atribuídas, pois ela tem o poder de controlar a homeostase dos iões cálcio e fosfato, independente da atividade específica sobre o metabolismo mineral. Alterações ou deficiências no seu mecanismo de ativação e de controlo da absorção, resultam em distúrbios orgânicos que podem evoluir para patologias importantes (Barral et al., 2007).

Evidências apontam que a deficiência de vitamina D pode colocar os indivíduos em risco não apenas por baixa densidade mineral óssea/osteoporose e osteopenia, mas também por risco de infeções e doença inflamatória crónica (Alkhiary, 2012).

A deficiência de vitamina D está associada à patogénese e/ou progressão de vários distúrbios, incluindo cancro, hipertensão, esclerose múltipla, artrite reumatóide, osteoporose, fraqueza muscular e diabetes. Essa deficiência generalizada de vitamina D merece consideração de políticas difundidas, incluindo o aumento da consciencialização do público e pelos profissionais de saúde (Zhang & Naughton, 2010).

Uma série de fatores são mencionados como as causas da deficiência de vitamina D. Um dos mais importantes é a sua síntese em níveis baixos na pele devido à exposição insuficiente à luz solar. Outros fatores que causam deficiência de vitamina D incluem suplementação inadequada, insuficiência hepática resultando numa síntese reduzida de 25(OH)D, insuficiência renal causando uma síntese reduzida de 1,25(OH)₂D e fraca absorção de vitamina D causada pela doença de Crohn, fibrose cística e doença celíaca após tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal (Trybek et al., 2018). A deficiência de vitamina D é comum em todo o mundo e a Arábia Saudita e outros países não são exceção. Estudos realizados na população da Arábia Saudita relataram que a prevalência de deficiência de vitamina D era de 50% a 80%. (Alkhiary, 2012). Em nível global, quase 40% da população adulta do mundo tem status insuficiente de vitamina D (Combs & McClung, 2017).

A deficiência de vitamina D é um problema frequente de saúde em todo o mundo, regula os níveis de cálcio e desempenha um papel fundamental no desenvolvimento craniofacial e na manutenção da boa saúde bucal. Tem um papel crítico no esmalte, na dentina e na formação óssea oral, pois os ameloblastos e odontoblastos são células-alvo para 1,25-dihidroxitamina D, a forma ativa da vitamina D. A deficiência de vitamina D durante os períodos de desenvolvimento dentário também pode resultar em defeitos do desenvolvimento, incluindo hipoplasia do esmalte e está associada às duas principais doenças bucais, cárie e doença periodontal, além de estar ligada a várias condições infecciosas e inflamatórias na cavidade oral. (Taqa & Al-Mashhadane, 2019).

6.2. Excesso de vitamina D

A hipervitaminose D não é comumente relatada, pois só é percebida quando o quadro de hipercalcemia não se resolve. Em razão dos benefícios da vitamina D, seu uso aumentou nos últimos anos; consequentemente, os casos de intoxicação também aumentaram. Os suplementos de vitamina D podem ser adquiridos facilmente sem receita médica, seja na forma de ergocalciferol ou de colecalciferol, em apresentações e dosagens variadas. Os casos de hipervitaminose D geralmente ocorrem em situações de excesso de suplementação. O limite superior de ingestão diária de vitamina D necessária para causar toxicidade é desconhecido (Marins et al., 2014).

Em casos de hipercalcemia, o diagnóstico de intoxicação por vitamina D não é habitual, pois esta intoxicação era infrequente principalmente antes do advento da suplementação de vitamina D. Tende-se a associar esse estado de hipercalcemia a hiperparatireoidismo primário, mieloma múltiplo ou a outras neoplasias. A suplementação de vitamina D, principalmente quando realizada por medicamentos manipulados, deve ser adequadamente monitorada em razão do potencial risco de intoxicação (Marins et al., 2014).

Um estudo com suplementação de altas doses de vitamina D para avaliar o aumento da resistência óssea concluiu que a hipervitaminose D não proporcionou esse aumento e que mais pesquisas seriam necessárias para determinar os efeitos dessa suplementação (Burt et al., 2019).

7. Suplementação de vitamina D

Tendo em conta o valor essencial ao equilíbrio funcional do organismo humano, por conseguinte, à manutenção da saúde, a vitamina D ao ser ativada no fígado e nos rins tem o poder de controlar a homeostase dos íons cálcio e fosfato. Portanto, alterações ou deficiências no mecanismo de ativação e de controlo da absorção da vitamina D, terão como resultado distúrbios orgânicos, podendo evoluir para importantes patologias. Em crianças instala-se o raquitismo e em adultos a osteomalácia e a osteoporose, além de outras patologias que estão associadas, particularmente, à hipovitaminose D. Exposições

regulares à radiação solar bem como as suplementações alimentares, em casos de comprometimento da absorção ou transformação em sua forma ativa, tornam-se necessárias (Barral et al., 2007).

Foram desenvolvidas diretrizes práticas gerais sobre suplementação e recomendações atualizadas para a ingestão profilática de vitamina D em neonatos, lactentes, crianças e adolescentes da Europa Central, bem como em adultos (incluindo recomendações para mulheres grávidas, que amamentam e idosos). O aumento dos níveis de vitamina D em crianças, adolescentes, adultos e idosos deve ser incluído nas prioridades dos médicos, profissionais da saúde e órgãos reguladores da saúde (Płudowski et al., 2013).

A suplementação de vitamina D tem tido maior frequência, pois, além de aumentar a absorção de cálcio no organismo, reduz o risco de doenças, como raquitismo e osteoporose. A deficiência dessa vitamina está associada a um risco aumentado para doenças cardiovasculares, certos tipos de cancro, doenças inflamatórias e autoimunes. O organismo só é capaz de produzir vitamina D após exposição à luz solar. Na falta de uma exposição regular, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados. Por isso, a suplementação com medicamentos torna-se necessária. (Marins et al., 2014).

Devido às mudanças do estilo de vida (viver em ambientes fechados e evitar exposição solar por medo de aparecimento de cancro de pele), o uso da vitamina D via suplementação passou a ser discutida, principalmente para os doentes considerados de risco como idosos, mulheres pós-menopausa e doentes institucionalizados. As quantidades de vitamina D obtidas a partir da dieta não conseguem suprimir as necessidades diárias do indivíduo via exposição solar. Assim, surgiu a necessidade de realizar a suplementação de vitamina D (Bubola et al., 2018).

O colecalciferol (vitamina D₃) é essencial para a mineralização óssea e para a manutenção subsequente da qualidade óssea. É relatado que a suplementação com colecalciferol mostra efeitos positivos na densidade mineral óssea (Gaber et al., 2015).

A osseointegração bem sucedida do implante dentário é influenciada por vários fatores, sejam fatores bacterianos, oclusais (fatores mecânicos) e sistêmicos. Um dos fatores sistêmicos é a deficiência nutricional. Tecidos orais não saudáveis (com deficiência nutricional) não fornecerão a base satisfatória para o sucesso de tratamentos com implantes. As deficiências de vitamina D e cálcio são consideradas um importante problema de saúde, especificamente, para a medicina dentária ao planejar uma terapia de implante em osso alveolar extremamente atrofiado e de baixa qualidade em indivíduos idosos. A suplementação de vitamina D e cálcio pode ajudar no sucesso do tratamento com melhora da cicatrização de tecidos moles e da maturação óssea (Alkhiary, 2012).

Diabetes e deficiência moderada a grave de vitamina D estão associadas à redução do conteúdo mineral ósseo. Para verificar se a administração de vitamina D poderia corrigir essas condições, foi realizado um estudo em que se comparou o efeito da administração de vitamina D no contacto osso-implante em ratos diabéticos e se concluiu que o suplemento tópico de vitamina D parece não ter efeito significativo no contacto osso/implante (Akhavan et al., 2012).

O uso de substâncias naturais e de abordagens micronutricionais tem sido sugerido, pois a cicatrização óssea ainda precisa ser intensamente avaliada, e não há evidências disponíveis para explorar o impacto da suplementação de micronutrientes na reparação óssea peri-implantar (Pimentel et al., 2016).

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde em todo o mundo. Os suplementos usuais são inadequados para a prevenção da hipovitaminose D e são necessárias doses muito mais altas para o seu tratamento. Estudo comparativo da praticidade e da durabilidade do efeito da administração do colecalciferol por via intramuscular e oral de alta dose no tratamento da hipovitaminose D foi testada em noventa e dois doentes com hipovitaminose D [nível sérico de 25(OH)D <75 nmol/l], que foram incluídos em um ensaio clínico randomizado. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber 300000UI de colecalciferol, por via intramuscular como uma injeção única ou por via oral em seis doses divididas durante um período de 3 meses. O nível sérico de 25(OH)D foi medido na linha de base e aos 3 e 6 meses. Ambos os esquemas foram consideravelmente eficazes, seguros e práticos no tratamento da hipovitaminose D. Embora seja mais comum a via oral, o modo de

tratamento pode depender da escolha do doente, da conformidade e da disponibilidade de várias formas do medicamento (Zabihyeganeh et al., 2013).

A prescrição de dosagem de vitamina D antes da colocação de implantes deve ser realizada quando acompanhada de um histórico médico desses indivíduos que demonstrem deficiências de vitaminas, doentes institucionalizados por longos períodos (internados e/ou acamados), quando há complicações renais, dentre outras situações que possam influenciar a síntese e o metabolismo da vitamina D (Bubola et al., 2018).

8. Influência da vitamina D na osseointegração

Vários fatores afetam a osseointegração do implante dentário, incluindo questões cirúrgicas, qualidade e quantidade óssea e fatores relacionados ao hospedeiro, como o estado nutricional dos indivíduos. Muitos micronutrientes podem desempenhar um papel fundamental na osseointegração de implantes dentários, influenciando alguns parâmetros ósseos alveolares, como a cicatrização do alvéolo após a extração dentária (Nastri et al., 2020).

A deficiência de vitamina D está altamente implicada em doenças bucais e tem sido associada a um maior risco de defeitos dentais, cáries, periodontite e falha de tratamentos orais. A manutenção de níveis adequados de 25(OH)D devem ser considerados para garantir uma saúde bucal equilibrada e precisam ser verificados antes do tratamento de qualquer condição bucal para garantir resultados de tratamento frutíferos, embora o impacto da correção da deficiência de vitamina D por meio da suplementação exija mais evidências para permitir conclusões definitivas e possíveis diretrizes clínicas (Botelho et al., 2020).

A peri-implantite é uma condição patológica caracterizada pela perda progressiva do osso peri-implantar de suporte e fortes evidências sugerem que a periodontite é um fator de risco para a perda de implantes. Indivíduos com peri-implantite têm níveis de 25(OH)D significativamente diminuídos em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar se há associação da deficiência de

vitamina D com peri-implantite, assim como ocorre com a periodontite (Machado et al., 2020).

As cirurgias periodontais e de implantes dentários geralmente envolvem técnicas invasivas com possíveis complicações pós-operatórias que podem atrasar o tempo de cicatrização e subsequentemente afetar negativamente um resultado clínico bem-sucedido. A duração do procedimento cirúrgico, a anatomia física do indivíduo, o estado de saúde e o tabagismo, bem como a capacidade do clínico, por sua vez, afetam as taxas de cicatrização dos tecidos periodontais e ósseos circundantes. Métodos para otimizar a cura por meio de estratégias alimentares apresentam uma opção atraente para os doentes, de modo que a cicatrização de cirurgias orais delicadas ocorra da melhor maneira possível, com o mínimo de complicações. Estudos sugerem que uma ampla variedade de componentes da dieta, incluindo macronutrientes e micronutrientes, são essenciais para a saúde periodontal ideal e têm o potencial de acelerar a cicatrização de feridas orais após procedimentos periodontais (Lau et al., 2013).

A osseointegração bem sucedida do implante dentário é influenciada por vários fatores, inclusive sistêmicos, como a deficiência nutricional. Tecidos orais não saudáveis devido à deficiência nutricional não fornecerão a base satisfatória para o sucesso do implante. Assim, alguns elementos como o cálcio e a vitamina D são importantes para indivíduos com implantes. A identificação e a gestão de deficiências nutricionais podem ser úteis para o sucesso do tratamento com implantes (Alkhiary, 2012).

No período de cicatrização após a cirurgia para colocação do implante, o objetivo principal é curar a ferida, onde o calcitriol desempenha um papel imunomodulador, estimulando respostas inatas e adquiridas. A imunidade inata é modificada aumentando a função dos macrófagos, intensificando a quimiotaxia e a fagocitose e produzindo peptídeos como catelicidinas e defensinas. Esses antibióticos naturais têm um amplo espectro de efeitos bactericidas, antifúngicos e antivirais e são considerados moléculas efectoras. O primeiro período após a cirurgia de implante também depende crucialmente do papel da vitamina D na indução de citocinas anti-inflamatórias e na redução do nível de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim a resposta do corpo à intervenção cirúrgica. Durante a osseointegração do implante, é desejável uma concentração adequada de vitamina D devido aos processos intensivos de reabsorção e osteogênese.

Nos meses seguintes, as alterações no tecido ósseo levam a uma conexão direta do implante com o osso (Trybek et al., 2018).

Embora ainda não tenha sido estabelecido um vínculo definitivo entre osteoporose e falha do implante, precauções são necessárias para indivíduos com osteoporose durante o tratamento com implante. Doses de vitamina D (400-800 UI/dia) e de cálcio (1500 mg/dia) são recomendadas no pós-operatório. Nos casos de volume ósseo insuficiente, os locais dos implantes devem ser aumentados antes ou durante a cirurgia por meio de enxertos. Além disso, o período de cicatrização deve ser prolongado por mais dois meses, até oito meses na maxila e seis meses na mandíbula antes do carregamento do implante (Ng et al., 2012).

Os idosos costumam negligenciar uma dieta equilibrada, diversificada e adequada. Isso pode ser devido a um comprometimento do olfato e do paladar frequentemente encontrado em idosos. A desnutrição pode levar à deterioração da cicatrização e da osseointegração dos implantes. Uma deficiência de cálcio e vitamina D pode prejudicar a cicatrização óssea, e estudos em animais mostraram uma associação entre diminuição do contato osso-implante e deficiência de vitamina D. Outras deficiências em oligoelementos ou minerais como magnésio ou ferro (anemia) podem afetar a cicatrização óssea, mas novamente a evidência científica é escassa, pois apenas poucos estudos em animais podem ser encontrados na literatura. No entanto, uma dieta equilibrada deve ser considerada um pré-requisito para a cirurgia de implante (Janner et al., 2018).

Nas Tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, encontram-se diversos estudos (em modelos animais, em culturas de células, estudos retrospectivos em humanos, relatos de casos clínicos e revisões de literatura) que avaliaram a influência da vitamina D nos implantes de diferentes formas, seja pela sua insuficiência ou pela sua suplementação.

Tabela 1 – Estudos em modelos animais sobre a insuficiência de vitamina D e sua influência nos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|-------------------------------|---|---|
| Kelly et al., 2009. | Ratos machos foram mantidos sob a interrupção da ingestão de vitamina D e exposição aos raios ultravioleta. Os níveis séricos de 1,25 (OH) 2D3, 25OHD3, Ca e P foram determinados. Implantes de titânio em miniatura foram fabricados com superfície tratada com ácido modificada com deposição cristalina de nanopartículas de hidroxiapatite. Os implantes foram colocados nos fêmures de espécimes controlo (com níveis séricos normais de vitamina D) e de espécimes com vitamina D insuficiente. Após 14 dias de cicatrização, as amostras do fêmur-implante foram submetidas ao teste tração do implante e histologia não descalcificada. As superfícies dos espécimes de implantes recuperados após o teste foram posteriormente avaliadas por microscopia eletrônica de varredura. Os implantes com superfície tratada ou modificada também mostraram diminuição da osseointegração no grupo com insuficiência de vitamina D. | O efeito da insuficiência de vitamina D prejudicou significativamente o estabelecimento da osseointegração do implante de Ti in vivo. |
| Mengatto et al., 2011. | Ratos foram distribuídos em grupos controlo e de deficientes em vitamina D. Ambos os grupos receberam um implante experimental em forma de T no fêmur. Avaliação genotípica foi realizada após colocação de implante e diferença no contacto osso/implante foi observada, sendo o contacto bem menor no grupo de deficientes em de vitamina D. | O sistema de ritmo circadiano e a matriz extra-celular de cartilagem podem influenciar a osseointegração sob regulação de vitamina D. |

Tabela 2 – Estudos em modelos animais sobre a suplementação de vitamina D e sua influência nos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|------------------------------|--|---|
| Dvorak et al., 2012. | Cinquenta ratos foram divididos em três grupos. O grupo de depleção foi alimentado com dieta livre de vitamina D por 8 semanas. O grupo de repleção recebeu dieta livre de vitamina D por 6 semanas, antes que os animais fossem trocados para a dieta padrão contendo 2.400 UI / kg de vitamina D. O grupo controlo foi alimentado com a dieta padrão. Dois mini-implantes de titânio foram colocados na tibia. Todos os grupos permaneceram com a dieta anterior até o sacrifício. Testes de amostra de sangue e análise histomorfométrica foram realizados. A depleção de vitamina D causou uma redução significativa nos níveis séricos de 25-hidroxvitamina D, que voltou aos níveis de controlo no grupo de reposição. | A deficiência de vitamina D tem um impacto negativo na formação óssea cortical peri-implantar, o que pode ser compensado com a suplementação de vitamina D. Este estudo fornece uma primeira visão sobre o potencial efeito benéfico da suplementação de vitamina D na implantologia. |
| Zhou et al., 2012. | 20 fêmeas de ratos tiveram ovariectomia para induzir a osteoporose. Cada animal recebeu 2 implantes de titânio na tibia. Grupo controlo e grupo que recebeu 0,1 g/kg/d de calcitriol via oral durante oito semanas foram submetidos a análises de microscopia eletrónica de varredura, histomorfometria e análise biomecânica. O grupo com vitamina D teve aumento da densidade óssea peri-implantar, com melhora da microarquitetura trabecular peri-implante e da fixação do implante. | Os resultados sugerem que, em quadro de osteoporose, a vitamina D promove a osseointegração do implante. |
| Akhavan et al., 2012. | Ratos machos divididos em controlo e diabéticos (glicemia em jejum entre 130 e 200 mg/dL). Foram colocados implantes nas tíbias dos ratos. Estes receberam 160 UI/ dia | O suplemento de vitamina D parece não aumentar o contacto osso/implante em espécimes diabéticos. |

| | | |
|--------------------------|---|--|
| | de vitamina D3 e outro recebeu placebo por via oral durante uma semana. Foram realizadas análises histológicas e de contacto osso-implante. A análise dos dados indicou que a vitamina D não teve efeito significativo no contato do osso com o implante. | |
| Wu et al., 2013. | Este estudo investigou o efeito do tratamento com insulina e vitamina D3 na osseointegração de implantes em ratos com diabetes mellitus, provocado pela administração de estreptozotocina. Os ratos tiveram implantes colocados no fémur e foram submetidos a diferentes tratamentos, sendo divididos nos seguintes grupos: controlo, diabéticos, diabéticos tratados com insulina, diabéticos tratados com vitamina D3, ratos diabéticos tratados com insulina e vitamina D3 combinados. Os níveis de glicose e o peso dos ratos foram avaliados periodicamente, e os níveis séricos de 25(OH)D3 dos ratos foram medidos ao final do experimento. Os animais foram sacrificados 12 semanas após a cirurgia, a microestrutura trabecular peri-implantar, a fixação do implante e a osseointegração foram medidas por avaliação microscópica de tomografia computadorizada, teste de tração e análise histomorfométrica. | O tratamento combinado de vitamina D e insulina de ratos diabéticos levou a uma melhora do volume ósseo, da osseointegração, da espessura trabecular média, do número trabecular médio, da força máxima de tração e resistência ao cisalhamento final, e do contacto osso/implante, enquanto a separação trabecular média diminuiu. Esses índices mostraram valores comparáveis aos de ratos saudáveis de controlo. Se os resultados podem ser extrapolados para humanos, é necessário um estudo mais aprofundado. |
| Liu et al., 2014. | 30 camundongos divididos em grupo controlo e grupos com doença renal crónica, uremia, provocada por nefrectomia que receberam ou não dosagens de vitamina D. Medições séricas confirmaram hiperparatiroidismo e diminuição dos níveis de 1,25(OH)2D em espécimes com uremia, que foram corrigidos por injeções de Vit D. Os camundongos foram submetidos à | A suplementação com Vitamina D é uma abordagem eficaz para melhorar a fixação de implantes de titânio na doença renal crónica. |

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| | colocação de um implante em cada fêmur. Exames radiográfico, histomorfométrico e teste de tração foram feitos e mostraram uma osseointegração bem-sucedida nesses camundongos. A análise histomorfométrica revelou que o contacto osso/implante e o volume ósseo ao redor do implante aumentaram significativamente no grupo com suplementação com vitamina D. Além disso, a resistência do implante no teste de tração foi significativamente melhorada. | |
| Gaber et al., 2015. | Avaliar o efeito do colecalciferol na osseointegração de implantes dentários em quatorze cães adultos machos, divididos igualmente em dois grupos, grupo controlo e grupo estudo, sete cães em cada grupo. A extração do pré-molar direito da mandíbula e a inserção imediata do implante de titânio foram realizadas em todos os cães dos dois grupos, e somente os cães do grupo de estudo receberam colecalciferol por quatro semanas. Avaliações histológicas e radiográficas foram realizadas após doze semanas de pós-operatório nos dois grupos. Os resultados histológicos revelaram uma melhora da cicatrização óssea no grupo de estudo, conforme demonstrado pela atividade osteoblástica acentuada e formação óssea acelerada e ausência de células inflamatórias crónicas. A maior taxa de crescimento ósseo ocorreu no grupo de estudo. A avaliação radiográfica revelou que a densidade óssea peri-implantar aumentou significativamente no grupo de estudo. | Neste estudo, portanto, pode-se concluir que o colecalciferol, vitamina D ₃ , tem efeitos sistémicos na aceleração da formação óssea ao redor do implante de titânio. |
| Pimentel et al., 2016. | 36 ratos sem deficiência de micronutrientes receberam implantes de titânio em suas tíbias e que foram divididos em grupo controlo e | A suplementação não promoveu benefícios adicionais em indivíduos |

| | | |
|--|---|--|
| | grupo com suplementação de micronutrientes. Por trinta dias após a colocação dos implantes, o grupo de suplementação de micronutrientes recebeu uma fórmula com vitamina D. Avaliou-se a força de torque para remoção dos implantes e foi realizada tomografia computadorizada. A ingesta diária sistêmica de suplementos de micronutrientes não se mostrou eficaz para beneficiar positivamente a formação de osso peri-implantar. | saudáveis. Novos estudos são recomendados, porém com a suplementação 30 dias antes da colocação dos implantes a fim de observar se, neste caso, mesmo em indivíduos não deficientes, haverá algum efeito benéfico da suplementação de micronutrientes. |
|--|---|--|

Tabela 3 – Estudos em modelos animais e culturas de células sobre o uso tópico da vitamina D ou aplicada na superfície dos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|----------------------------|---|---|
| Naito et al., 2014. | Este estudo teve como objetivo avaliar a resposta óssea a uma superfície de implante modificada por 1 α ,25-dihidroxitamina D3 [1,25-(OH)2D3] in vivo e a ligação potencial entre diferentes concentrações superficiais de 1,25-(OH)2D3 e a resposta óssea, onde vinte e oito implantes que foram divididos em 4 grupos (1 controlo não revestido, 3 grupos revestidos com 1,25(OH)2D3 em concentrações de 10-8, 10-7 e 10-6 M respetivamente), colocados tibia de coelho por 6 semanas. As análises topográficas foram realizadas com microscópio eletrónico de varredura. O contacto osso/implante e nova área óssea dos implantes foram observados histologicamente. Os resultados mostraram que os implantes revestidos com 1,25(OH)2D3 apresentaram tendência à osseointegração melhor que as superfícies | Pensa-se que a topografia da superfície não tratada do implante não possa reter quantidade suficiente de 1,25(OH)2D3 para apresentar respostas biológicas significativas. Assim, o desenvolvimento de um substrato base que possa sustentar 1,25(OH)2D3 por um longo período é necessário em estudos futuros. |

| | | |
|----------------------------------|---|--|
| | não revestidas, mas as diferenças não foram significativas. | |
| Salomó-Coll et al., 2016. | Seis cães com aproximadamente 1 ano de idade foram submetidos à colocação de três implantes em cada hemiarco. Antes da colocação dos implantes, no grupo teste, os implantes foram submersos em vitamina D2. Foi realizada análise histológica histomorfométrica. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos controlo e teste em relação ao contacto osso/implante e nova formação óssea. | Benefícios adicionais não foram promovidos com o uso tópico da vitamina D. A ausência de diferenças estatísticas pode ser explicada pela forma inadequada do uso da vitamina D ou pelos espécimes dos grupos controlo e teste estarem em boa saúde geral. |
| Satué et al., 2016. | Implantes de titânio com superfície tratada foram divididos em 4 grupos: grupo controlo; grupo com vitamina E; grupo com 7-desidrocolesterol (7-DHC) e outro com vitamina D e E. Cultura de células de fibroblastos gengivas foram usadas. Citotoxicidade, morfologia celular, expressão génica, quantificação de proteínas, cicatrização da ferida e inflamação foram avaliadas após 3 dias de cultura. Expressão génica e quantificação da proteína foram avaliadas depois de 14 dias de cultura. O revestimento diminuiu os níveis de metalopeptidase relacionada à quebra de matriz extracelular e de RANKL, o que pode causar inibição indireta da reabsorção óssea. | 7-desidrocolesterol irradiado por UV e implantes de Ti revestidos com Vitamina E podem ter um efeito benéfico em fibroblastos gengivais humanos in vitro, reduzindo a resposta inflamatória e a quebra da matriz extracelular, ou seja, melhorando a integração dos tecidos moles e o sucesso dos implantes. |
| Satué et al., 2017. | Superfícies de titânio foram revestidas com 7-DHC e VitE, irradiadas com UV e incubadas por 48h a 23 ° C para permitir a síntese do colecalciferol. A resposta biológica in vivo foi testada usando um modelo de tibia de coelho após 8 semanas de cicatrização, analisando o fluido da ferida e os níveis de mRNA de vários marcadores na interface osso-implante. Um aumento | Implantes de Ti revestidos com 7-DHC e vitamina E irradiados com UV promovem a expressão génica in vivo de marcadores de formação óssea, enquanto mantêm seu potencial osteopromotor in vitro e composição quando |

| | | |
|--|---|---|
| | significativo nos níveis de expressão gênica de osteocalcina foi encontrado no tecido ósseo anexado a implantes revestidos com a baixa dose de 7-DHC e de Vitamina E. Os implantes tratados com a alta dose de 7-DHC e de Vitamina E mostraram aumento da necrose e inflamação do tecido. Em relação aos efeitos do envelhecimento, os implantes revestidos foram estáveis e bioativos por até 12 semanas quando armazenados a 4°C sem oxigênio, luz e umidade. | armazenados por até 12 semanas a 4 ° C. |
|--|---|---|

Tabela 4 – Estudos retrospectivos em humanos sobre a influência da vitamina D nos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|------------------------------------|---|--|
| Alvim-Pereira et al., 2008. | O estudo foi realizado com 217 usuários de implantes, sendo o grupo controle com 137 indivíduos com pelo menos um implante osseointegrado em função e o grupo teste com 80 indivíduos que perderam pelo menos um implante. Investigou-se a relação de fatores clínicos (o edentulismo, a profundidade de sondagem periodontal, a posição do implante, a estabilidade primária, o comprimento do implante, a técnica cirúrgica e a quantidade óssea disponível) e a existência de polimorfismo do recetor da vitamina D com as falhas dos implantes. | Não foi encontrada associação entre genótipos/alelos do polimorfismo do VDR e falha de implantes. Porém, fatores clínicos estiveram associados à perda de implantes. |
| Alkhiary, 2012. | 10 mulheres, completamente desdentadas e com mandíbula desdentada atrofiada participaram do estudo. Cada uma recebeu dois implantes endósseos de titânio na área de sínfise mandibular e uma overdenture mandibular com implantes Locator®. As doentes foram divididas em dois grupos: | A administração de suplementos de vitamina D e cálcio pode ajudar no sucesso do tratamento com implantes. |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| | <p>cinco delas receberam suplementos orais de vitamina D e cálcio (Grupo de Estudo) e as outras 5 não receberam nenhum suplemento (Grupo Controle). Foram realizados cálculos séricos de cálcio, osteocalcina e fosfatase alcalina e os níveis de óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e metaloproteinase-matriz 8 (MMP-8) para cada indivíduo imediatamente antes da colocação do implante, após 1, 3 e 6 meses de colocação do implante. Houve uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis de MMP-8, NO e TNFα no grupo de estudo em comparação ao grupo controle, mas houve um aumento significativo no nível de cálcio sérico, osteocalcina e fosfato alcalino no grupo de estudo em comparação ao grupo controle.</p> | |
| Mangano et al., 2016. | <p>822 indivíduos que foram tratados com implantes dentários do tipo cone morse tiveram análise dos seus níveis séricos de vitamina D e foram divididos em três grupos: severamente deficientes, com baixos níveis e com níveis adequados.</p> | <p>As diferenças entre os três grupos de participantes não foram estatisticamente significativas, apesar da tendência para maior incidência de falha precoce em indivíduos com deficiência severa de vitamina D.</p> |
| Wagner et al., 2017. | <p>Para avaliar a influência da osteoporose na margem do nível ósseo peri-implantar, radiografias iniciais e de acompanhamento de tratamentos com implantes de 48 mulheres saudáveis e com osteoporose foram verificadas. Os modelos de regressão linear de base, incluindo apenas osteoporose e tempo sem quaisquer outros critérios, revelaram uma influência significativa da osteoporose e do tempo desde a colocação do implante na perda óssea marginal nas faces</p> | <p>A osteoporose demonstrou ter uma influência negativa significativa na perda óssea marginal na face mesial e distal do implante. Não há contra-indicação para a colocação de implantes dentários em indivíduos com osteoporose. A vitamina D afetou significativamente a perda óssea marginal, com efeitos</p> |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| | mesial e distal do implante. A significância da osteoporose na perda óssea não mudou incorporando critérios como tabagismo, qualidade óssea, localização do implante, superfície do implante, edentulismo no arco oposto, bifosfonatos, vitamina D, próteses fixas versus removíveis e tipo de conexão protética. | benéficos na formação óssea peri-implantar. |
| Guido Mangano et al., 2018. | Em estudo retrospectivo para verificar a relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e a perda precoce de implantes, foram avaliados 1740 implantes instalados em 885 indivíduos. Não foi possível demonstrar uma relação significativa entre baixos níveis séricos de vitamina D e aumento do risco de perda precoce do implante. No entanto, foi relatado um aumento dramático de perdas precoces de implantes com redução dos níveis de vitamina D no sangue. | São necessários mais estudos clínicos com design apropriado (estudos prospectivos ou randomizados e controlados em uma amostra maior de indivíduos com deficiência de vitamina D) para tirar conclusões mais corretas sobre esse tema. |
| Munhoz Pereira et al., 2019. | Estudo piloto de caso-controle para investigar a associação de variáveis clínicas e polimorfismos genéticos no gene do recetor de vitamina D (VDR) com a perda de implantes dentários. 244 indivíduos com idade média de $51,90 \pm 11,28$ [81 no grupo-estudo (com perda precoce ou tardia de implante) e 163 controles (com pelo menos um implante saudável em função)] emparelhados por idade, sexo e hábito de fumar. Parâmetros sociodemográficos, clínicos e periodontais foram analisados. O polimorfismo de nucleotídeo único no gene VDR foi analisado por exame de proteína C reativa (PCR) em tempo real. O edentulismo, número de implantes colocados e os índices gengival, de placa e de cálculo foram | O alelo G do VDR no modelo recessivo pode ser um novo marcador de risco genético para perda de implantes dentários em indivíduos que perderam dois ou mais implantes. Além disso, o número de implantes instalados e o índice gengival também foram associados. A replicação é obrigatória para confirmar essas descobertas, devido ao tamanho modesto da amostra deste trabalho. |

| | | |
|--|--|--|
| | associados à perda do implante na análise univariada. Após a análise multivariada, o alelo G do VDR no modelo recessivo junto ao número de implantes instalados e ao índice gengival, foi associado à falha do implante. | |
|--|--|--|

Tabela 5 – Relatos de casos clínicos sobre a influência da vitamina D nos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|-----------------------------------|---|--|
| Bryce & MacBeth, 2014. | Um soldado de 29 anos teve um pré-molar mandibular fraturado (dente 44) após traumatismo craniano relacionado à detonação de um dispositivo explosivo improvisado durante serviço operacional e ficou hospitalizado por longo período de tempo. O dente foi considerado sem salvação e foi extraído com a colocação imediata de um implante dentário. Cinco meses após a cirurgia, não houve osseointegração do implante. Investigações médicas simultâneas revelaram que ele era gravemente deficiente em vitamina D, o que pode ter contribuído para a falha do implante. | A deficiência de vitamina D pode contribuir para a falha da osseointegração em implantes dentários. Recomenda-se a avaliação dos níveis séricos de vitamina D em indivíduos que estão em prolongado período de reabilitação antes da colocação de implantes. |
| Fretwurst et al., 2016. | Dois indivíduos do sexo masculino, um com 48 anos e outro com 51 anos de idade, sem imunossupressão e que não foram irradiados nem receberam quimioterapia, tiveram implantes colocados nas áreas edêntulas dos elementos 36 e 37 cada um. No primeiro indivíduo, houve falha na osseointegração dos dois implantes, que foram substituídos por outros em nova cirurgia, mas que também falharam. Uma investigação apontou deficiência severa de vitamina D. Foi feita a suplementação e após 6 meses outro implante | Uma relação potencial entre deficiência de vitamina D, osteoimunologia e falha precoce de implantes dentários, mas a triagem padronizada de vitamina D em implantologia dentária não pode ser indicada devido à falta de evidências. |

| | | |
|--|---|--|
| | foi colocado e a restauração protética pode ser iniciada. O segundo indivíduo também teve falha nos implantes. Após investigação apontar deficiência de vitamina D, suplementação foi realizada. Novos implantes foram colocados e a restauração protética foi realizada. | |
|--|---|--|

Tabela 6 – Revisões de literatura sobre a influência da vitamina D nos implantes.

| Autores | Estudos | Conclusões |
|-------------------------------|---|---|
| Bubola et al., 2018. | Revisão de literatura sobre a importância da vitamina D e o efeito de sua deficiência sobre a saúde geral e bucal com repercussão sobre implantes dentários. A carência de vitamina D gera alterações, desde hipocalcemia leve, perda de osso trabecular, como a quadros graves com comprometimento ósseo, muscular, imunológico e metabólico. Em suspeita de deficiência de vitamina D no indivíduo que irá receber ou possui implante dentário, deve-se encaminhá-lo ao médico ou nutricionista, que analisará a existência real da hipovitaminose e indicará uma adequada abordagem terapêutica. Os estudos in vitro e em animais demonstram a influência da deficiência ou da suplementação da vitamina D no metabolismo ósseo ao redor de implantes dentários o que não ocorre nos estudos em humanos devido à grande heterogeneidade. | São necessárias mais investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas que possam explicar os mecanismos de ação da vitamina D no de metabolismo ósseo e na osseointegração. |
| Karaoglu et al., 2019. | Foi realizada revisão da literatura em que foram encontrados 3 estudos clínicos e 2 relatos de caso de implante em indivíduos com diferentes níveis séricos de vitamina D. | É necessário demonstrar a existência ou ausência dessa relação por meio da realização de estudos muito mais amplos. |

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| | Embora a vitamina D esteja altamente correlacionada com o metabolismo ósseo e é esperada uma relação muito próxima com o sucesso do implante, um grande número de estudos experimentais e poucos estudos clínicos, infelizmente, mostraram resultados contraditórios e nenhum estudo associando diretamente a vitamina D ao sucesso do implante foram encontrados. | Esse tipo de estudo prospectivo deve ser desenhado como de longo prazo e caso-controle. |
| Nastri et al., 2020. | Revisão da literatura com o objetivo de resumir o papel dos suplementos alimentares na otimização da osseointegração após a cirurgia de colocação de implante. Um painel de especialistas técnicos realizou revisões sistemáticas e extensão de meta-análises para revisão de escopo. Foram escolhidos os micronutrientes que têm uma relação com a saúde dos ossos e dentes e se planeou uma busca no PubMed, selecionando micronutrientes previamente identificados como termos MeSH (Medical Subject Headings) e adicionando a cada um deles as palavras "implantes dentários" e "osseointegração". Foram identificados 19 estudos sobre vitamina D, magnésio, resveratrol, vitamina C, cálcio isolado ou associado a outras substâncias, magnésio, zinco, vitamina D e mineral ósseo sintético. | Sugere-se limitação na promoção da osseointegração pelos nutracêuticos, embora haja clara ligação entre deficiência de vitamina D e redução na osseointegração e falha precoce do implante, o que requer uma suplementação adequada. |

Ao analisar os estudos apresentados, quando foram utilizados modelos animais, pode-se observar que a deficiência de vitamina D prejudica a osseointegração (Kelly et al., 2009; Mengatto et al., 2011) e que a suplementação favorece a integração do implante ao osso, mesmo em espécimes diabéticos ou com doença renal crônica (Dvorak et al., 2012; Zhou et al., 2012; Akhavan et al., 2012; Wu et al., 2013; Liu et al., 2014). Entretanto, em espécimes saudáveis e com níveis séricos normais de vitamina D, os

resultados foram contraditórios para a suplementação (Gaber et al., 2015; Pimentel et al., 2016).

Quanto à aplicação superficial ou tópica da vitamina D, os resultados não se mostraram positivos (Naito et al., 2014), ou seja, não aumentou o contacto osso/implante. De outro modo, quando implantes com superfícies modificadas por 7-desidrocolesterol foram irradiados por UV, houve melhora da integração dos tecidos com os implantes (Satué et al., 2016; Satué et al., 2017), embora isso não pareça ter aplicabilidade clínica.

Estudos retrospectivos em humanos também não tiveram resultados conclusivos sobre o benefício da suplementação da vitamina D na osseointegração (Alkhiary, 2012), mas a deficiência dessa vitamina teve efeito negativo sobre os implantes (Guido Mangano et al., 2018; Mangano et al., 2016), o que confirma as observações em casos clínicos (Bryce & MacBeth, 2014; Fretwurst et al., 2016).

Por fim, as revisões da literatura sugerem que mais investigações clínicas longitudinais são necessárias para elucidar os mecanismos de ação da vitamina D na osseointegração (Bubola et al., 2018; Karaoglu et al., 2019), embora um estudo de escopo recente (Nastri et al., 2020) tenha sugerido que há ligação entre a deficiência de vitamina D e falhas precoces de implantes, sendo necessária, portanto, uma suplementação adequada.

III. Conclusões

A regulação da remodelação óssea é a principal função do sistema RANK/RANKL/OPG.

A vitamina D é responsável pela homeostase mineral e afeta o metabolismo ósseo, pois é regulador endócrino do sistema RANK/RANKL/OPG e, portanto, interfere no ciclo de remodelação óssea.

A vitamina D tornou-se um importante campo de conhecimento em cirurgia dentária e implantologia por seu papel no metabolismo do tecido ósseo e no sistema imunológico, pois pode afetar vários estágios de osseointegração de implantes intraósseos.

Considerando a alta percentagem de doentes com deficiência de vitamina D em diferentes partes do mundo, baixos níveis séricos não são um fator diretamente responsável por falhas no processo de osseointegração. Entretanto, parece apropriado determinar os níveis sanguíneos de vitamina D antes da colocação de implantes e aplicar uma possível suplementação.

Estudos com modelos animais confirmaram a relação entre osseointegração e vitamina D, bem como uma relação entre a suplementação de vitamina D e o aumento do contacto ósseo com o implante, além da diminuição da integração implante com osso em um nível reduzido de vitamina D.

Em humanos, a deficiência de vitamina D também afeta negativamente a osseointegração, mas não se têm resultados conclusivos quanto à suplementação dessa vitamina.

Casos clínicos publicados apresentam uma associação entre deficiência de vitamina D e a falha precoce de implantes dentários, mas esta relação não foi adequadamente verificada.

A utilização tópica ou aplicação de vitamina D na superfície nos implantes não mostrou resultados significativos no aumento do contacto osso-implante.

A identificação e o gerenciamento de deficiências nutricionais podem ser um complemento útil para o sucesso do tratamento com implantes. É necessário melhorar a condição sistêmica do doente para melhorar a formação óssea alveolar. Os suplementos de vitamina D e cálcio podem ser benéficos para interromper ou retardar a progressão da perda óssea e melhorar a imunidade.

A principal relevância desta revisão é consciencializar o médico dentista de que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao insucesso de implantes dentários mesmo quando foram colocados em condições ideais gerais e locais.

São necessários mais estudos, incluindo investigações clínicas longitudinais e revisões sistemáticas, que possam explicar melhor os mecanismos de ação da vitamina D na osseointegração e na manutenção dos implantes. Uma abordagem integral do indivíduo a ser submetido à colocação de implante com acompanhamento adequado da saúde geral podem contribuir para o sucesso do tratamento.

Bibliografia

- Akhavan, A., Noroozi, Z., Shafiei, A., Haghighat, A., Jahanshahi, G., & Mousavi, S. (2012). The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. *Dental Research Journal*, 9(5), 582. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.104877>
- Aktas, B., Garipcan, B., Ahi, Z. B., Tuzlakog̃ lu, K., Ergene, E., & Huri, P. Y. (2018). Osteoimmunomodulation with Biomaterials. In *Biomaterials and Immune Response: Complications, Mechanisms and Immunomodulation* (pp. 161–189).
- Alipio, M. (2020). Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
- Alkhiary, Y. M. (2012). Clinical Evaluation of Biochemical Marker and Mineral Nutritional Factor in Mandibular Implant Over-Denture Cases. *Journal of American Science*, 8(12), 507–513.
- Alvim-Pereira, F., Montes, C. C., Thomé, G., Olandoski, M., & Trevilatto, P. C. (2008). Analysis of association of clinical aspects and vitamin D receptor gene polymorphism with dental implant loss. *Clinical Oral Implants Research*, 19(8), 786–795. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01532.x>
- Bandela, V. (2015). Osteoporosis: Its Prosthodontic Considerations - A Review. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14275.6874>
- Barral, D., Barros, A. C., & Araújo, R. P. C. de. (2007). Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7(3), 309–315. <https://doi.org/10.4034/1519.0501.2007.0073.0019>
- Boonsiriseth, K., Suriyan, N., Min, K., & Wongsirichat, N. (2014). Bone and soft tissue healing in dental implantology. *International Research Journal of Medicine and*

- Medical Sciences*, 5(5). <https://doi.org/10.14303/jmms.2014.074>
- Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Delgado, A. S., & Mendes, J. J. (2020). Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 12(5), 1471. <https://doi.org/10.3390/nu12051471>
- Bryce, G., & MacBeth, N. (2014). Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *Journal of the Royal Naval Medical Service*, 100(3), 328–332.
- Bubola, J., Ferreira, R., Sant’Ana, A., Rezende, M., Greggi, S., Damante, C., & Zangrando, M. (2018). Vitamina D tem influência nos implantes dentários? *International Journal of Nutrology*, 11(01), 001–010. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646939>
- Burt, L. A., Billington, E. O., Rose, M. S., Raymond, D. A., Hanley, D. A., & Boyd, S. K. (2019). Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength. *JAMA*, 322(8), 736. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11889>
- Cheloha, R. W., Gellman, S. H., Vilardaga, J.-P., & Gardella, T. J. (2015). PTH receptor-1 signalling—mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(12), 712–724. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.139>
- Cheng, C., Wentworth, K., & Shoback, D. M. (2020). New Frontiers in Osteoporosis Therapy. *Annual Review of Medicine*, 71(1), 277–288. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-020620>
- Christakos, S., & Pike, J. W. (2020). Vitamin D gene regulation. In *Principles of Bone Biology* (pp. 739–756). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814841-9.00030-0>
- Comaneaunu, R. M., Barbu, H. M., Coman, C., Miculescu, F., & Chiutu, L. (2014). Correlations between cyto-histopathological tissue changes at the dental implant interface and the degree of surface processing. *Romanian Journal of Morphology*

and Embryology, 55(2), 335–341.

Combs, G. F., & McClung, J. P. (2017). Vitamin D. In *The Vitamins* (pp. 161–206). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802965-7.00007-1>

De Oliveira, V., Muller Lara, G., Dutra Lourenço, E., Daniele Boff, B., & Zirbes Stauder, G. (2014). Influência da vitamina D na saúde humana. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 48(3), 339–347.

DeLuca, H. F. (2014). History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Reports*, 3. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>

Drees, P., Eckardt, A., Gay, R. E., Gay, S., & Huber, L. C. (2007). Mechanisms of Disease: molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3(3), 165–171. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0428>

Dvorak, G., Fügl, A., Watzek, G., Tangl, S., Pokorny, P., & Gruber, R. (2012). Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clinical Oral Implants Research*, 23(11), 1308–1313. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02346.x>

Fretwurst, T., Grunert, S., Woelber, J. P., Nelson, K., & Semper-Hogg, W. (2016). Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>

Gaber, M., Saleh, M., & Elba, G. (2015). EVALUATION OF THE EFFECT OF CHOLECALCIFEROL ON TITANIUM IMPLANT OSSEOINTEGRATION (AN EXPERIMENTAL STUDY). *Alexandria Dental Journal*, 40(1), 33–39. <https://doi.org/10.21608/adjalexu.2015.58732>

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>

- Guido Mangano, F., Ghertasi Oskouei, S., Paz, A., Mangano, N., & Mangano, C. (2018). Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 12(3), 174–182. <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
- Hosseini-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(7), 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
- Janner, S., Suter, V., Schimmel, M., & Buser, D. (2018). Surgical Strategies in Elderly Implant Patients. *Forum Implantologicum*, 14(2), 116–129.
- Karaoglu, A., Pekcetin, Z., Koray, E., Soyer, H., & Koray, M. (2019). The Role of Vitamin D in Implant Success. *Open Journal of Stomatology*, 09(11), 260–269.
- Kelly, J., Lin, A., Wang, C. J., Park, S., & Nishimura, I. (2009). Vitamin D and Bone Physiology: Demonstration of Vitamin D Deficiency in an Implant Osseointegration Rat Model. *Journal of Prosthodontics*, 18(6), 473–478. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00446.x>
- Kenkre, J., & Bassett, J. (2018). The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 55(3), 308–327. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- Lau, B. Y., Johnston, B. D., Fritz, P. C., & Ward, W. E. (2013). Dietary Strategies to Optimize Wound Healing after Periodontal and Dental Implant Surgery: An Evidence-Based Review. *The Open Dentistry Journal*, 7(1), 36–46. <https://doi.org/10.2174/1874210601307010036>
- Liu, W., Zhang, S., Zhao, D., Zou, H., Sun, N., Liang, X., Dard, M., Lanske, B., & Yuan, Q. (2014). Vitamin D Supplementation Enhances the Fixation of Titanium Implants in Chronic Kidney Disease Mice. *PLoS ONE*, 9(4), e95689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095689>

- Machado, V., Lobo, S., Proença, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2020). Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(8), 2177. <https://doi.org/10.3390/nu12082177>
- Mangano, F., Mortellaro, C., Mangano, N., & Mangano, C. (2016). Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
- Marins, T. A., Galvão, T. de F. G., Korkes, F., Malerbi, D. A. C., Ganc, A. J., Korn, D., Wagner, J., Guerra, J. C. de C., Borges Filho, W. M., Ferracini, F. T., & Korkes, H. (2014). Vitamin D intoxication: case report. *Einstein (São Paulo)*, 12(2), 242–244. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2860>
- McCartney, D. M.; Byrne, D. G. (2020). Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Irish Medical Journal*, 113(4). http://www.indymedia.ie/attachments/may2020/covid-19_vit_d_irish_med_j_mccartney.pdf
- Mengatto, C. M., Mussano, F., Honda, Y., Colwell, C. S., & Nishimura, I. (2011). Circadian Rhythm and Cartilage Extracellular Matrix Genes in Osseointegration: A Genome-Wide Screening of Implant Failure by Vitamin D Deficiency. *PLoS ONE*, 6(1), e15848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015848>
- Munhoz Pereira, T., Alvim-Pereira, F., Kaiser Alvim-Pereira, C. C., Ignácio, S. A., Machado de Souza, C., & Trevilatto, P. C. (2019). A complete physical mapping of the vitamin D receptor gene for dental implant loss: A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 30(12), 1165–1178. <https://doi.org/10.1111/clr.13529>
- Naito, Y., Jimbo, R., Bryington, M. S., Vandeweghe, S., Chrcanovic, B. R., Tovar, N., Ichikawa, T., Coelho, P. G., & Wennerberg, A. (2014). The Influence of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Coating on Implant Osseointegration in the Rabbit Tibia. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 5(3). <https://doi.org/10.5037/jomr.2014.5303>

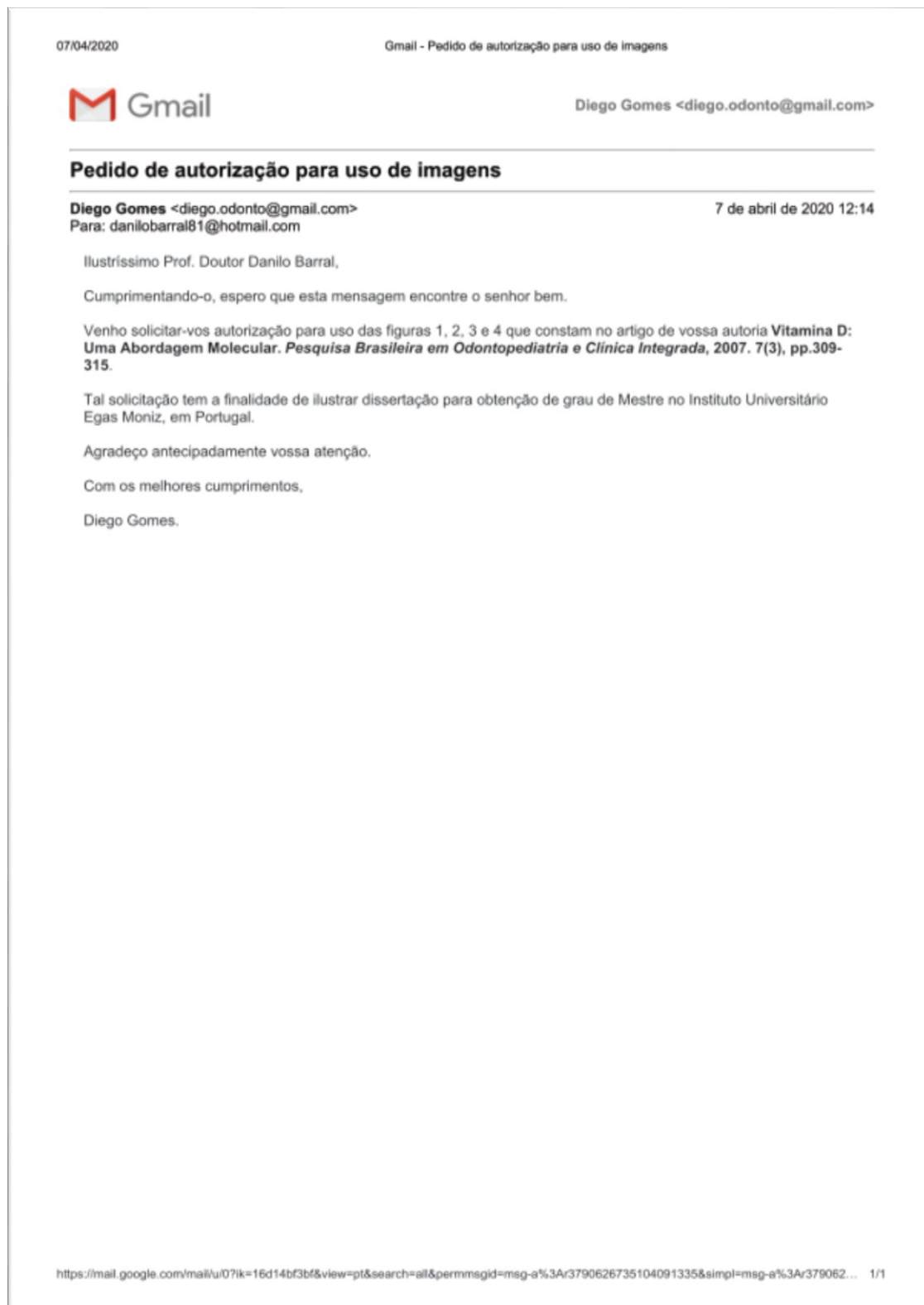
- Nastri, L., Moretti, A., Migliaccio, S., Paoletta, M., Annunziata, M., Liguori, S., Toro, G., Bianco, M., Cecoro, G., Guida, L., & Iolascon, G. (2020). Do Dietary Supplements and Nutraceuticals Have Effects on Dental Implant Osseointegration? A Scoping Review. *Nutrients*, 12(1), 268. <https://doi.org/10.3390/nu12010268>
- Neyro Bilbao, J. L.; Cano Sanchez, A.; Gil-Antuñano, S. (2011). Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 3(2), 105–112.
- Ng, D. Y., Wong, A. Y. C., & Liston, P. N. (2012). Multidisciplinary approach to implants: a review. *New Zealand Dental Journal*, 108, 123–128.
- Pereira, A., Vaz, P., Rocha, G., Felino, A., & Tavares, P. (2011). Engenharia genética em implantologia – o rankl. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 52(3), 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2011.06.001>
- Pimentel, S. P., Casarin, R. C., Ribeiro, F. V., Cirano, F. R., Rovaris, K., Haiter Neto, F., & Casati, M. Z. (2016). Impact of micronutrients supplementation on bone repair around implants: microCT and counter-torque analysis in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 24(1), 45–51. <https://doi.org/10.1590/1678-775720150293>
- Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dębski, R., Decsi, T., Dobrzańska, A., Franek, E., Głusko, P., Grant, W., Holick, M., Yankovskaya, L., Konstantynowicz, J., Książyk, J., Księżopolska-Orłowska, K., Lewiński, A., Litwin, M., ... Żmijewski, M. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 64(4), 319–327.
- Reichrath, J. (2009). Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency. *British Journal of Dermatology*, 161(3), 54–60.
- Salomó-Coll, O., Maté-Sánchez de Val, J. E., Ramírez-Fernandez, M. P., Hernández-Alfaro, F., Gargallo-Albiol, J., & Calvo-Guirado, J. L. (2016). Topical applications

- of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clinical Oral Implants Research*, 27(7), 896–903. <https://doi.org/10.1111/clr.12707>
- Satué, M., Gómez-Florit, M., Monjo, M., & Ramis, J. M. (2016). Improved human gingival fibroblast response to titanium implants coated with ultraviolet-irradiated vitamin D precursor and vitamin E. *Journal of Periodontal Research*, 51(3), 342–349. <https://doi.org/10.1111/jre.12313>
- Satué, María, Monjo, M., Ronold, H. J., Lyngstadaas, S. P., & Ramis, J. M. (2017). Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: in vivo performance and coating stability. *Clinical Oral Implants Research*, 28(4), 424–431. <https://doi.org/10.1111/clr.12815>
- Streeten, E. A., & Levine, M. A. (2013). Vitamin D Metabolism or Action. In *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* (pp. 1–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383834-6.00103-8>
- Taqa, A. A., & Al-Mashhadane, F. A. (2019). Vitamins and their relations to oral health: A review study. *International Journal of Research Publications*, 22(1). <https://doi.org/10022122019513>
- Trybek, G., Aniko-Włodarczyk, M., Kwiatek, J., Preuss, O., Brodkiewicz, A., Sinicyn, A., & Grzywacz, A. (2018). The effect of vitamin D3 on the osteointegration of dental implant. *Baltic Journal of Health and Physical Activity*, 25–33. <https://doi.org/10.29359/BJHPA.10.4.02>
- Veldurthy, V., Wei, R., Oz, L., Dhawan, P., Jeon, Y. H., & Christakos, S. (2016). Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Research*, 4(1), 16041. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>
- Wagner, F., Schuder, K., Hof, M., Heuberger, S., Seemann, R., & Dvorak, G. (2017). Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19(4), 616–623. <https://doi.org/10.1111/cid.12493>

- Wu, Y., Yu, T., Yang, X., Li, F., Ma, L., Yang, Y., Liu, X., Wang, Y., & Gong, P. (2013). Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone*, 52(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.005>
- Zabihyeganeh, M., Jahed, A., & Nojomi, M. (2013). Treatment of hypovitaminosis D with pharmacologic doses of cholecalciferol, oral vs intramuscular; an open labeled RCT. *Clinical Endocrinology*, 78(2), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04518.x>
- Zhang, R., & Naughton, D. P. (2010). Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal*, 9(1), 65. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-65>
- Zhou, C., Li, Y., Wang, X., Shui, X., & Hu, J. (2012). 1,25Dihydroxy vitamin D3 improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(5), S174–S178. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.09.030>

Anexos

Anexo 1 – Pedido de autorização de uso de imagens ao autor



Anexo 2 – Autorização de uso de imagens do autor

07/04/2020

Gmail - Pedido de autorização para uso de imagens



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Pedido de autorização para uso de imagens

Danilo Barral <danilobarral81@hotmail.com>
Para: Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

7 de abril de 2020 13:00

Bom dia.

As figuras e artigos podem ser utilizados, desde que as fontes bibliográficas sejam citadas da forma correta.

Bom trabalho

Atenciosamente, Danilo Barral.

Danilo Barral de Araujo

Enviado via iPhone

Em 7 de abr de 2020, à(s) 08:14, Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com> escreveu:

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Anexo 3 – Pedido de autorização de uso de imagens ao autor

25/06/2020

Gmail - Pedido de autorização para uso de imagens



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Pedido de autorização para uso de imagens

Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>
Para: ap.broca@hotmail.com

13 de maio de 2020 12:42

Ilustríssima Doutora Andreia Pereira,

Cumprimentando-a, espero que esta mensagem encontre a Sra. bem.

Venho solicitar-vos autorização para uso das figuras que constam no artigo de vossa autoria "Andreia Pereira, Paula Vaz, Germano Rocha, António Felino, Purificação Tavares. Engenharia genética em implantologia – o rankl, Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, Volume 52, Issue 3, 2011, Pages 170-174, ISSN 1646-2890, <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2011.06.001>".

Tal solicitação tem a finalidade de ilustrar dissertação para obtenção de grau de Mestre no Instituto Universitário Egas Moniz, em Portugal.

Com os melhores cumprimentos, agradeço antecipadamente vossa atenção.

Diego Gomes.

Anexo 4 – Autorização de uso de imagens do autor

25/06/2020

Gmail - Pedido de autorização para uso de imagens



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Pedido de autorização para uso de imagens

Andreia Pereira <ap.broca@hotmail.com>
Para: Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

13 de maio de 2020 13:46

Boa tarde,
Da minha parte nada a opor
Cumprimentos e votos de sucesso
Andreia Pereira

De: Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>
Enviado: quarta-feira, 13 de maio de 2020 16:42
Para: ap.broca@hotmail.com <ap.broca@hotmail.com>
Assunto: Pedido de autorização para uso de imagens

[Texto das mensagens anteriores oculto]

Anexo 5 – Pedido de autorização de uso de imagens do autor

25/06/2020

Gmail - Autorización para usar imágenes



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Autorización para usar imágenes

Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>
Para: doctor@neyro.com

12 de maio de 2020 11:13

Estimado Doctor José Luis Neyro
Bilbao,

Le pido permiso para usar las
imágenes contenidas en el
artículo científico "Regulación del
metabolismo óseo a través del
sistema RANK-RANKL-OPG. Rev
Osteoporos Metab Miner. 2011. 3;
2:105-112" con el fin de ilustrar
una disertación de maestría en el
Instituto Universitario Egas Moniz,
en Portugal.

Les agradezco de antemano su
atención. Con los mejores
saludos,

Diego Gomes.

Anexo 6 – Autorização de uso de imagens do autor



Anexo 7 – Pedido de autorização de uso de imagens do autor

11/04/2020

Gmail - Request for authorization to use figures



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Request for authorization to use figures

Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>
Para: deluca@biochem.wisc.edu

10 de abril de 2020 18:55

Dear Professor Hector F. DeLuca,

In greeting you, I come to ask you for authorization to use the figures contained in an article of your authorship **"History of the discovery of vitamin D and its active metabolites**. BoneKEy Reports 3, Article number: 479 (2014). doi:10.1038/bonekey.2013.213".

This request is intended to illustrate a dissertation for obtaining a Master's degree at the Instituto Universitário Egas Moniz, in Portugal.

In due course, I wish you a happy Easter. Thank you in advance for your attention.

Best regards,

Diego Gomes.

Anexo 8 – Autorização de uso de imagens do autor

13/04/2020

Gmail - Request for authorization to use figures



Diego Gomes <diego.odonto@gmail.com>

Request for authorization to use figures

HECTOR F DELUCA <deluca@biochem.wisc.edu>

13 de abril de 2020 21:04

Para: "diego.odonto@gmail.com" <diego.odonto@gmail.com>

Dear Diego,

You have my permission to use the figures listed below.

Best regards,

Hector

Hector F. DeLuca
Emeritus Professor
Dept. of Biochemistry
Univ. of WI-Madison
433 Babcock Drive, Rm 271
Madison, WI 53706-1544
T: 608-262-4489/262-1620
F: 608-262-7122

From: diego.odonto@gmail.com <diego.odonto@gmail.com>

Sent: Friday, April 10, 2020 12:55 PM

To: HECTOR F DELUCA <deluca@biochem.wisc.edu>

Subject: Request for authorization to use figures

[Texto das mensagens anteriores oculto]

